

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Prof. Dr. med. Alois Fürst
VISZERALCHIRURGIE

PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DES LYMPHKNOTENQUOTIENTEN UND DER
LYMPHKNOTENANZAHL FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN UND REZIDIVFREIE
ÜBERLEBEN VON PATIENTEN MIT KOLOREKTALEM KARZINOM –
EINE BUNDESWEITE RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Ariane Constanze Zöbe

2020

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Prof. Dr. med. Alois Fürst
VISZERALCHIRURGIE

PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DES LYMPHKNOTENQUOTIENTEN UND DER
LYMPHKNOTENANZAHL FÜR DAS GESAMTÜBERLEBEN UND REZIDIVFREIE
ÜBERLEBEN VON PATIENTEN MIT KOLOREKTALEM KARZINOM –
EINE BUNDESWEITE RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Ariane Constanze Zöbe

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dipl. theol. Monika Klinkhammer-Schalke

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1. Einleitung.....	3
2. Material und Methoden.....	9
2.1 Patientenkollektiv.....	9
2.2 Statistische Auswertung.....	12
3. Ergebnisse.....	13
3.1 Epidemiologische und histopathologische Ergebnisse.....	13
3.1.1 Entstehung des Auswertekollektivs.....	13
3.1.2 Darstellung des Auswertekollektivs.....	16
3.2 Therapie.....	21
3.2.1 Neoadjuvante Therapie.....	21
3.2.2 Operation.....	23
3.2.3 Grading.....	27
3.3 Lymphknoten.....	28
3.3.1 Entnommene Lymphknoten.....	28
3.3.2 Befallene Lymphknoten.....	31
3.4 Lymphknotenquotient.....	32
3.5 Überlebensanalyse.....	37
3.6 Rezidive und rezidivfreies Überleben.....	45
4. Diskussion.....	53
5. Zusammenfassung.....	62
Liste der klinischen Krebsregister.....	64
Abbildungsverzeichnis.....	65
Tabellenverzeichnis.....	66
Literaturverzeichnis.....	68
Danksagung.....	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CA/Ca	Carcinom
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
ICD-O3	Internationale Klassifikation für die Onkologie (dritte Ausgabe der ICD-O deutsch)
is	in situ
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
LK	Lymphknoten
LNR	Lymph Node Ratio (Lymphknotenquotient)
LODDS	Log odds of positive lymph nodes
M	Mittelwert
m	männlich
o.n.A.	ohne nähere Angabe
OP	Operation
PME	Partielle mesorektale Exzision
RCT	Radiochemotherapie
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TME	Totale mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer
w	weiblich
WHO	World Health Organisation
R	Residualstatus

1. Einleitung

Im Jahr 2014 lag in Deutschland, laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts, die Zahl der an Darmkrebs neuerkrankten Männer bei 33 120 und die der Frauen bei 27 890 (Krebs in Deutschland 2013/2014, 2017). Damit gehört Darmkrebs bei Frauen zu der zweithäufigsten Tumorentität nach Brustkrebs und bei Männern zu der dritthäufigsten Tumorlokalisation nach Prostata und Lunge (Abb.1).

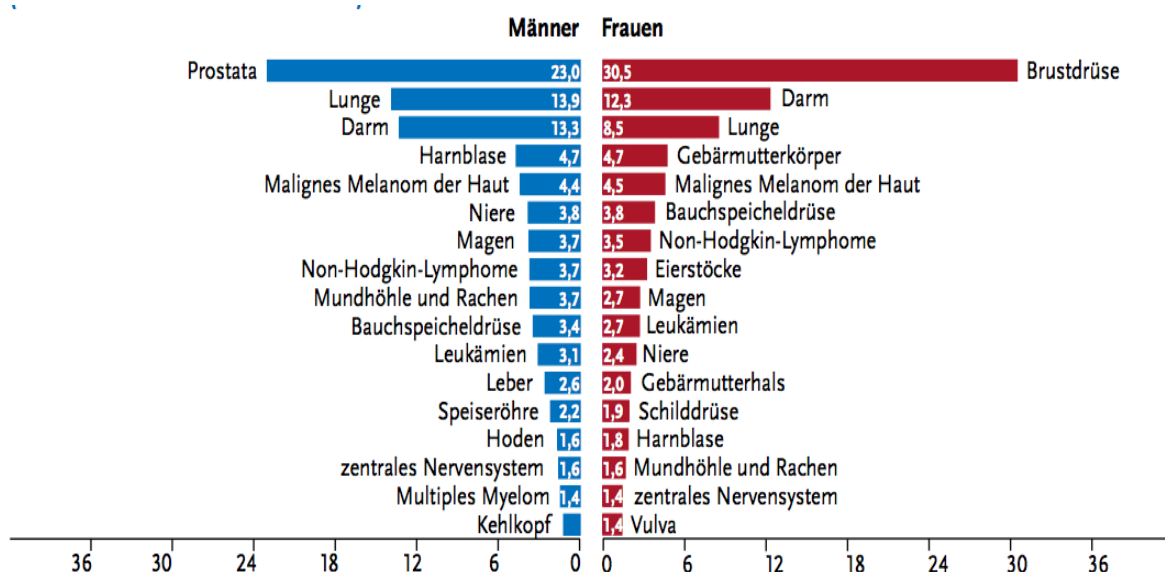


Abbildung 1: Häufigste Tumorlokalisationen prozentual an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (Krebs in Deutschland 2013/2014, 2017)

Da das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter steigt, ergibt sich ein mittleres Erkrankungsalter von 71 Jahren für Männer und 75 Jahren für Frauen. Die Erkrankungszahlen nahmen in den letzten Jahren trotz demographischen Wandels nicht weiter zu, sondern zeigten sich, ebenso wie die Sterberaten bei beiden Geschlechtern rückläufig, wie Abbildung 2 darstellt (Krebs in Deutschland 2013/2014, 2017).

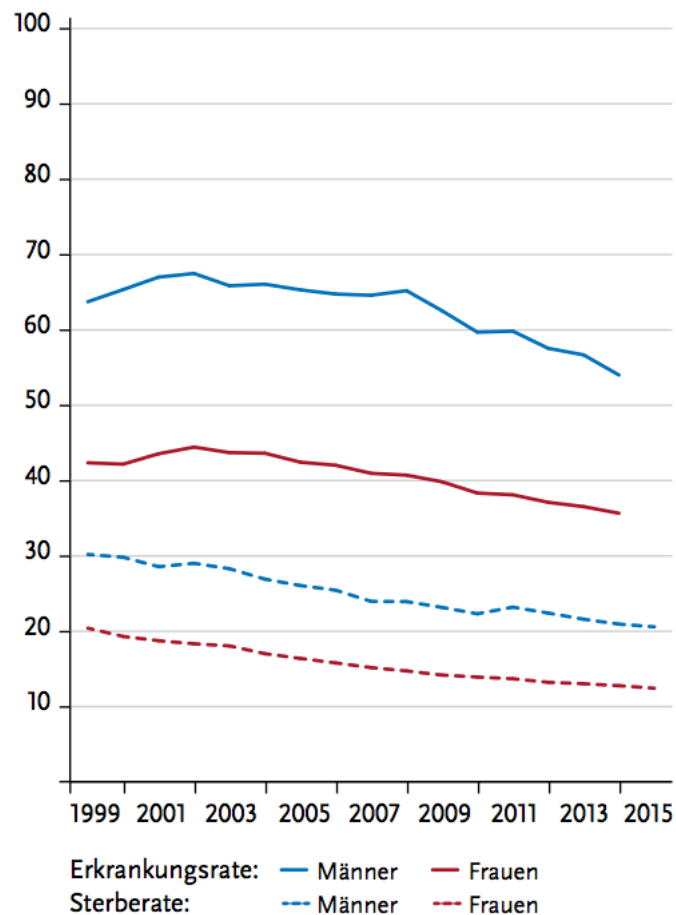


Abbildung 2: Darmkrebs Erkrankungs- und Sterbefälle 1999-2014/2015 in Deutschland (Krebs in Deutschland 2013/2014, 2017)

Die Ätiologie des kolorektalen Karzinoms (KRK) ist momentan noch Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Man geht von einer multifaktoriellen Genese aus, die sowohl exogene, wie auch endogene Faktoren berücksichtigt.

Zu den exogenen Faktoren gehören Bewegungsmangel, ein erhöhter BMI, Tabak, Alkoholabusus, vermehrter Konsum von rotem oder verarbeitetem Fleisch und wenig Ballaststoffe. Bewegung senkt die Wahrscheinlichkeit für Kolonpolypen und das Risiko an einem Karzinom zu erkranken um 30 %. Gleichzeitig besteht eine positive Assoziation zwischen dem BMI und der Anzahl kolorektaler Adenome, weshalb eine Gewichtsreduktion anzustreben ist. Besonders der Tabakkonsum erhöht das Risiko für Kolonadenome um das Zweifache und damit auch das Gesamtrisiko für ein KRK (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Als endogener Risikofaktor zählt das Auftreten von Polypen, wobei die Möglichkeit der Karzinomentstehung mit der Größe, zunehmender Anzahl und dem Dysplasiegrad der Adenome steigt (Liersch, Becker, & Langer, 2007).

Das sporadische KRK, welches mit etwa 70% den Hauptteil der Darmtumore ausmacht, wird abgegrenzt von dem familiär gehäuft auftretenden (20%) und dem hereditären kolorektalen Karzinom (<10%) (Zimmermann & Papachristofilou, 2007). Des Weiteren gehören auch Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, wie Colitis ulcerosa, zu einer Risikogruppe für die Entwicklung eines KRK (Liersch, Becker, & Langer, 2007).

In den Leitlinien Onkologie wird erklärt, dass bei dem familiär gehäuft auftretenden KRK keine tatsächliche genetische Ursache identifiziert werden kann, das Risiko für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit KRK, ebenfalls an einem Tumor des Darms zu erkranken, aber erhöht ist. Dieses Risiko sinkt mit dem Verwandtschaftsgrad.

Bei den erblichen Formen des Darmkrebses unterscheidet man zwischen dem hereditären kolorektalen Karzinom ohne Polyposis (HNPCC), auch als Lynch-Syndrom bezeichnet, welches durch eine Keimbahnmutation in einem sogenannten DNA-Reperaturgen verursacht wird und der klassischen familiären adenomatösen Polyposis (FAP), die zu der Gruppe der adenomatösen Polyposis-Syndrome gezählt wird. Bei Letzterer entwickeln Patienten unbehandelt nahezu immer ein KRK, da es bei dieser autosomal dominant vererbten Erkrankung frühzeitig zur Entwicklung von über 100 kolorektalen Adenomen kommt, so dass die Karzinomentstehung bereits um das 30. Lebensjahr liegt (Liersch, Becker, & Langer, 2007). Mit diesen beiden Formen wurden die wichtigsten hereditären Ursachen für ein kolorektales Karzinom genannt, deren exaktere Ursache in den Leitlinien nachgelesen werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Es handelt sich bei den kolorektalen Karzinomen histologisch fast ausschließlich um Adenokarzinome, die zu 50 % im Rektum lokalisiert sind (Fritzmann & Weitz, 2013), welches im Gegensatz zum restlichen Dickdarm als Besonderheit den Schließmuskel enthält, der für Kontinenz und Defäkation zuständig ist (Schünke, Schulte, & Schumacher, 2005, 2009). Aus diesem Grund macht es Sinn das Rektumkarzinom, unabhängig der anatomischen Zugehörigkeit, mit seiner Diagnostik, Therapie und Prognose als eigenständige Erkrankung zu betrachten (Fritzmann & Weitz, 2013).

Rektumkarzinome werden von der UICC (Union internationale contre le cancer) als Tumore definiert, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist. Unterteilt werden Rektumkarzinome weiter in Tumore des oberen Rektumdrittels (12-16 cm Abstand zur Anokutanlinie), des mittleren Rektumdrittels (6 - < 12 cm Abstand) und Tumore im unteren Rektumdrittel (< 6 cm Abstand zur Anokutanlinie) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Rektumkarzinome entstehen zu 80 %, genauso wie Tumore des Dickdarms, aus intraepithelialen Neoplasien (IEN), in diesem Fall Adenomen (Herold, 2014) und folgen damit dem „Adenom-Karzinom-Sequenz“-Modell, welches bereits 1975 durch Morson et al. postuliert (Muto, Bussey, & Morson, 1975), später durch Fearon und Vogelstein gefestigt und mit den ursächlichen Mutationen entsprechender Gene vernetzt wurde (Fearon & Vogelstein, 1990). Diese Mutationen können dazu führen, dass Onkogene aktiviert werden und die Funktion von Tumorsuppressorgenen inaktiviert wird (Bishop, 1991). Folgende Abbildung stellt dies noch einmal in übersichtlicher Weise dar (Abb.3):

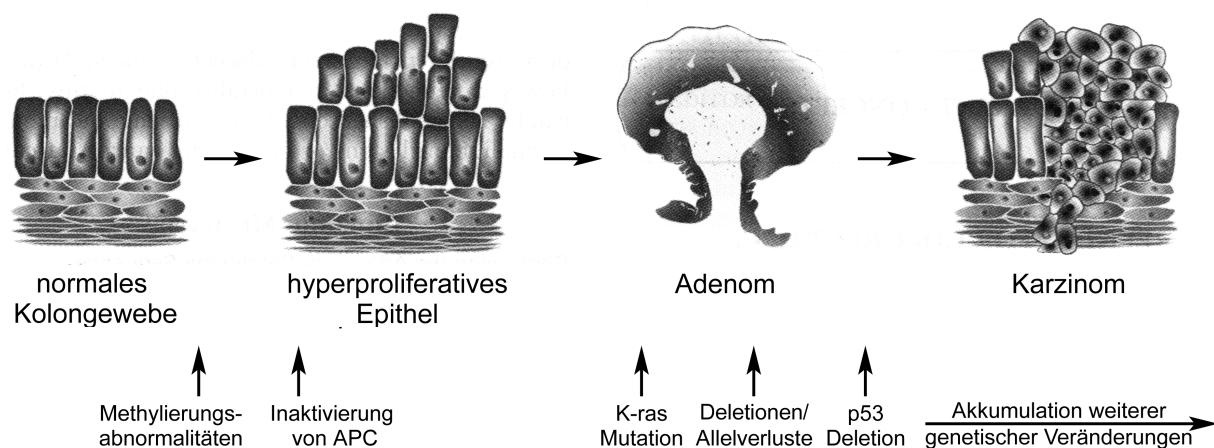


Abbildung 3: Adenom-Karzinom- Sequenz nach Morson et al. und Fearon und Vogelstein

Das Rektumkarzinom zeigt zu Beginn kaum Symptome, die auf eine Krebserkrankung hindeuten, weshalb die Früherkennung hier eine große Rolle spielt. Blutbeimengungen im Stuhl, oder einem positiven Haemoccult-Test, sollten immer diagnostische Maßnahmen folgen. Als Spätsymptome gelten veränderte Stuhlgewohnheiten mit einem Wechsel zwischen Obstipations- und Diarrhoephasen, je nach Lokalisation Schmerzen bei der Defäkation, Ileusbeschwerden, oder B-Symptomatik mit Gewichtsverlust (Liersch, Becker, & Langer, 2007) (Herold, 2014).

Ein Viertel der Patienten hat bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen in der Leber, da der hämatogene Metastasierungsweg der oberen zwei Rektumdrittel dem venösen Abfluss über die Vena portae hepatis und damit in die Leber folgt. Der Abfluss des distalen Rektums erfolgt über die Vena cava, so dass die Lunge das Endziel des zweiten wichtigen hämatogenen Metastasierungsweges darstellt (Herold, 2014). Die lymphogene Ausbreitung erfolgt entlang der arteriellen Gefäßversorgung, wobei sich der Hauptmetastasierungsweg hier an der A. rectalis superior orientiert. Dadurch sind vor allem paraaortale und iliakale Lymphknotenstationen betroffen (Liersch, Becker, & Langer, 2007).

Als kurativer Therapieansatz des Rektumkarzinoms gilt nach wie vor die chirurgische Entfernung des Primärtumors als Goldstandard. Zusammen mit neoadjuvanter und adjuvanter Radiochemotherapie stehen drei Modalitäten zur Verfügung, deren Kombination versucht das bestmögliche Outcome zu erreichen. Die zwei Säulen der Systemtherapie beim Rektumkarzinom sind die neoadjuvante und/oder die adjuvante Radiochemotherapie. Die Indikation für eine präoperative Radiochemotherapie wird bei lokal fortgeschrittenen UICC II/III- Rektumkarzinomen gestellt, um ein Downsizing und damit eine bessere Resektabilität zu erreichen, wodurch die Chancen auf eine kontinenserhaltende Operation steigen (Rosenberg, R.; et al., 2008) (Sauer, R.; et al., 2004) (Liersch, Becker, & Langer, 2007).

Die Prognose eines Patienten mit Rektumkarzinom wird durch Eigenschaften des Patienten selbst, seinen Tumor und der angewendeten Therapie beeinflusst. Das Alter, Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Geschlecht, Immunstatus und genetischer Hintergrund sind Faktoren eines Menschen, die unabhängig jedweder Therapie grundsätzlich Faktoren sind, die Einfluss nehmen auf das Outcome dieses Patienten.

Das TNM-System (UICC.org, 2017) gilt nach wie vor als Goldstandard, um prognostische Aussagen über das Rektumkarzinom und damit für das Überleben des Patienten machen zu können. Ein wichtiges Augenmerk wird bei der Operation aber zunehmend auf die Anzahl der entfernten Lymphknoten gelegt, da ihnen in vielen Studien eine wichtige Funktion als Prognosefaktor für das Outcome zugesprochen wird. Postuliert wird die Resektion von mindestens 12 Lymphknoten bei der

Lymphadenektomie (Edge SB, 2010). Die histopathologische Untersuchung dieser ergibt dann die Möglichkeit zur Berechnung des Lymphknotenquotienten, welcher das Verhältnis von tumorinfiltrierten zu resezierten Lymphknoten definiert.

Wie in der Literatur bereits für andere Tumorentitäten, aber auch für kolorektale Karzinome, gezeigt, scheint der Lymphknotenquotient eine prognostische Aussagekraft zu besitzen. Ziel dieser Studie ist es, anhand einer größeren Fallzahl zu untersuchen, ob der Lymphknotenquotient als zusätzliches Kriterium in der Lage ist, eine sensible Aussage bezüglich Gesamtüberleben und rezidivfreiem Überleben für Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom machen zu können und ob man zukünftig sein Augenmerk verstärkt darauf legen sollte, diesen in die histopathologischen Patientendaten mit aufzunehmen (Wendy A. Woodward, 2006) (Voordeckers M, 2004) (Rodriguez Santiago JM, 2005).

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Bei der hier vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde als Grundgesamtheit ein Patientenkollektiv von 216 682 Patienten verwendet, welche als Primärdiagnose ein histologisch gesichertes kolorektales Karzinom der UICC Stadiengruppierung I-IV erhalten hatten. Die Daten wurden in den bundesweiten Datenbanken von etwa 30 deutschen Tumorzentren und klinischen Krebsregistern vom 01.01.2002 bis 31.12.2011 erfasst. Hierfür wurden Arztbriefe und standardisierte Dokumentationsbögen mit Angabe über Diagnose, Therapie und Nachsorge ausgewertet.

Die Daten beinhalteten unter Anderem persönliche Informationen der Patienten (Geschlecht, Geburtsdatum), Angaben zum präoperativen Bild des Karzinoms (Größe, Lokalisation, klinisches Staging, cTNM) und dem daraus folgenden Therapieschema mit fakultativ neoadjuvanter Radiochemotherapie, adjuvanter Radiochemotherapie und Operationsplanung mit Details zum chirurgischen Vorgehen. Weiter enthielt der Datensatz die postoperative Histopathologie (Tumorhistologie nach WHO-Richtlinien, Grading, pathologisches Staging, Anzahl entnommener und befallener Lymphknoten, Residual-Status). Angaben zur palliativen Therapie, sowie dem Follow-Up (Rezidive, Folgeoperationen, Life-Status) waren ebenfalls enthalten. Der Life-Status wurde über Abfragen und Erfassung der Todesbescheinigungen über Gesundheits- und Einwohnermeldeämter erhoben.

Die histologischen Auswertungen zu Tumortyp, pathologischem Staging und die TNM-Klassifikation wurden gemäß der UICC-Kriterien (International Union against Cancer) aufgeschlüsselt. Hierfür wurde die deutschsprachige internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, dritte Ausgabe (ICD-O-3), Erste Revision, eingesetzt.

Für diese Studie wurde ein Kollektiv an Patienten benötigt, welche als Erstdiagnose ein Rektumkarzinom diagnostiziert bekamen (Ausschluss Kolon- und Rektosigmoidkarzinom), bei dem es sich histopathologisch um ein Adenokarzinom handelte (Ausschluss Neuroendokrine Tumoren und andere bösartige Neubildungen) und welche sich bei Diagnosestellung im UICC Stadium III befanden (Ausschluss

Stadien I,II und IV). Weiter war relevant, dass nur die Patientendaten verwendet werden konnten, bei denen die Angabe eines Lymphknotenquotienten (Ausschluss Lymphknotenquotient nicht vorhanden) und Informationen über die Operation vorhanden waren (Ausschluss keine Angaben zur Operation).

So ergab sich schlussendlich das studienrelevante Auswertekollektiv von 11 550 Patienten mit Rektumkarzinom (histologisch: Adenokarzinom), im UICC Stadium III, mit vorhandenem Lymphknotenquotienten und Angaben zum Operationsvorgehen (Abb.4).

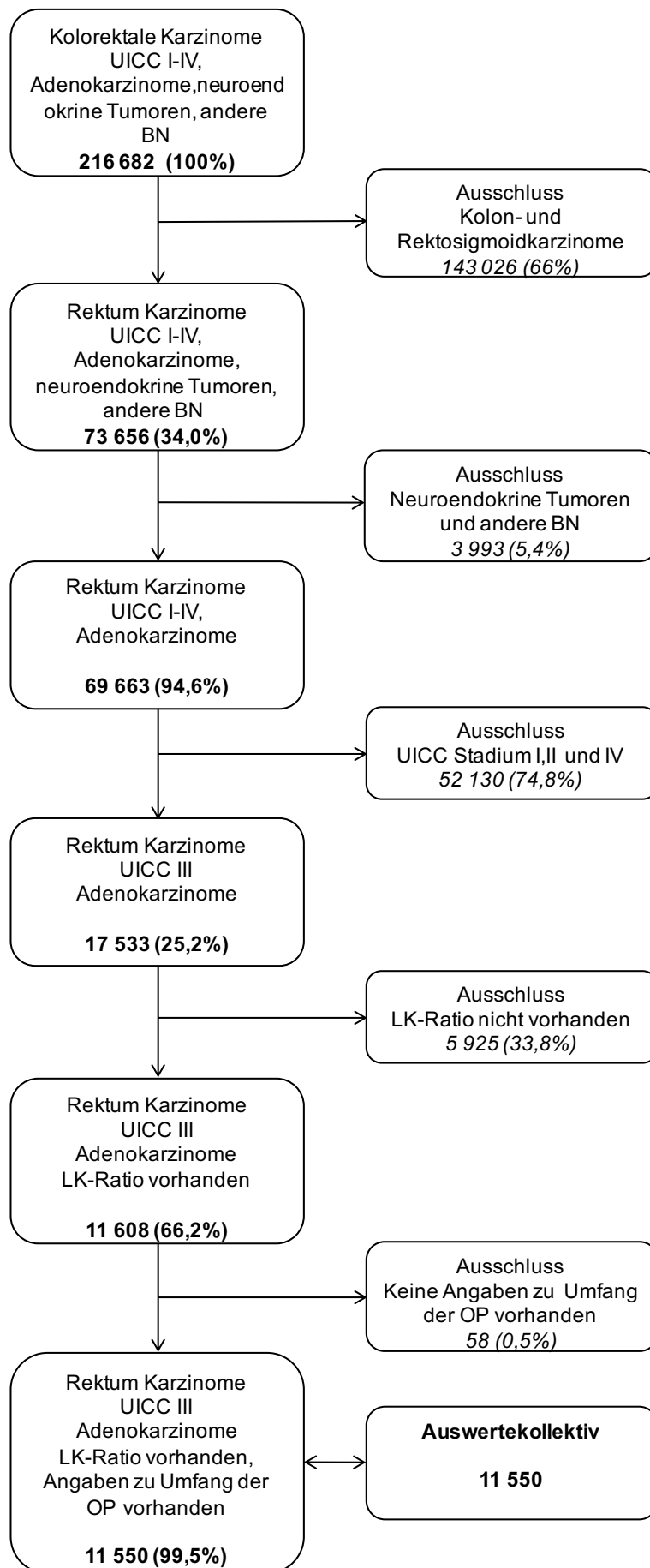


Abbildung 4: Ein- und Ausschlusspatienten; Auswertekollektiv

2.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics, Version 21 und 23, verwendet. Um einen ersten Überblick zu bekommen, wurden die wichtigen kategorialen Variablen der Datenbank mittels deskriptiver Statistik, oder explorativer Datenanalyse dargestellt. So konnten Kennzahlen wie Häufigkeit, Mittelwert, Minima und Maxima schnell bestimmt werden. Für die graphische Darstellung dieser Ergebnisse wurden Balken-, Kreis-, und Boxplot-Diagramme herangezogen. Mit Hilfe von Kreuztabellen und dem statistischen Signifikanztest, dem Chi-Quadrat-Test, wurden die kategorialen Variablen auf Unabhängigkeit überprüft. Bei den stetigen Variablen wurde zunächst ein Histogramm angefertigt, um einen Überblick über die Normalverteilung zu erhalten. Statistische Tests auf Normalverteilung haben dann die exakten Ergebnisse geliefert (Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test). Mittelwerte wurden mit entsprechender Standardabweichung bestimmt und die resultierenden Ergebnisse anhand klassischem T-Test verglichen. Grundlage für diese Beurteilung war ein 95%-Konfidenzintervall.

Für die Erstellung von Überlebenskurven wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Der Cut-Off-Wert der Nachbeobachtungszeit wurde auf den 31.12.2011 festgelegt. Sofern keine Informationen über den gesicherten Tod eines Patienten vorlagen, wurden sie zu diesem Cut-Off-Datum als lebend eingestuft. Überlebensanalysen mit den Endpunkten Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und kumulative Rezidivrate wurden weiterhin mit univariabler und multivariabler Cox-Regression durchgeführt. Berichtet wurden hierfür die Hazard Ratio (HR), das 95%-Konfidenzintervall und der mittels Log-Rank-Test geschätzte p-Wert. Für alle Tests wurde ein 5%-Signifikanzniveau festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologische und histopathologische Ergebnisse

3.1.1 Entstehung des Auswertekollektivs

Im Zeitraum Januar 2002 bis einschließlich Dezember 2011 wurden in etwa 30 deutschen Tumorzentren und Klinischen Krebsregistern Daten zu Patienten mit Primärdiagnose kolorektales Karzinom, Stadiengruppe I-IV, erfasst, so dass letztendlich ein bundesweiter Datensatz mit 216 682 Patienten entstanden ist.

135 058 (62,3%) dieser Patienten hatten ein Kolonkarzinom, 7 968 (3,7%) ein Karzinom im rektosigmoidalen Abschnitt und 73 656 (34,0%) litten an einem Rektumkarzinom (Tab.1).

Tabelle 1: Diagnose nach ICD- 10 Kriterien des Gesamtkollektivs

		Anzahl	Spalten %
Diagnose ICD-10	C18 Kolon	135 058	62,3%
	C19 Rektosigmoid	7 968	3,7%
	C20 Rektum	73 656	34,0%
	Gesamt	216 682	100,0%

Bei den 73 656 Rektumkarzinomen ergab die Histologie bei 69 663 (94,6%) ein Adenokarzinom, in 943 Fällen (1,3%) ein neuroendokrines Karzinom (v.a. Karzinoidtumor, neuroendokrines Karzinom oder Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung), 2 808 (3,8%) Patienten hatten morphologisch ein Karzinom anderer Art (v.a. Karzinom o.n.A., maligne Neoplasie, Plattenepithel Karzinom oder undifferenziertes Karzinom o.n.A.) und bei 242 (0,3%) Patienten handelte es sich um eine andere bösartige Neubildung (v.a. Sarkome und maligne Melanome) (Tab.2).

Tabelle 2: Histologische Differenzierung der Rektumkarzinome

		Anzahl	Spalten %
Histologischer Typ	Adenokarzinome	69 663	94,6%
	Neuroendokr. Ca	943	1,3%
	Andere Karzinome	2 808	3,8%
	Andere BN	242	0,3%
	Gesamt	73 656	100,0%

Die Verteilung der Stadiengruppen nach UICC ergab sich bei den 69 663 Patienten mit Rektumkarzinom und histologisch gesichertem Adenokarzinom wie folgt: 15 823 (22,7%) der Patienten befanden sich im UICC Stadium I, 12 983 (18,6%) im Stadium II, 17 533 (25,2%) im arbeitsrelevanten UICC Stadium III und 12 536 (18,0%) Patienten im Stadium IV. Bei 10 788 (15,5%) gab es keine Stadienangabe (Tab.3).

Tabelle 3: Stadiengruppierung I- IV nach UICC bei Rektumkarzinomen (nur Adenokarzinome)

		Anzahl	Spalten %
Stadiengruppe UICC	I	15 823	22,7%
	II	12 983	18,6%
	III	17 533	25,2%
	IV	12 536	18,0%
	X	10 788	15,5%
	Gesamt	69 663	100,0%

Von den 17 533 Patienten im UICC Stadium III konnte in 11 608 (66,2%) Fällen ein Lymphknotenquotient ermittelt werden, während dies bei 5 925 (33,8%) nicht möglich war (Tab.4).

Tabelle 4: Lymphknotenquotient- Angabe im UICC Stadium III bei Rektumkarzinomen (nur Adenokarzinome)

		Anzahl	Spalten %
LK-Ratio vorhanden	ja	11 608	66,2%
	nein	5 925	33,8%
	Gesamt	17 533	100,0%

Weiter wurde das Operationsvorgehen untersucht, wobei sich ergab, dass bei 11 550 (66,2%) Patienten exakte Informationen über den Umfang der Operation gefunden

werden konnten und bei 58 Patientendaten keine Angabe zum näheren Vorgehen der Operation vorhanden war (Tab.5).

Tabelle 5: Angaben zum Umfang und Vorgehen bei lokaler Operation

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
5-456 (Totale) Kolektomie/Proktokolektomie	44	,4	,4	,4
5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt	7 682	66,2	66,2	66,6
5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	2 302	19,8	19,8	86,4
Gültig Radikale Operation ohne nähere Angabe	1 522	13,1	13,1	99,5
Operation ohne nähere Angabe	57	,5	,5	100,0
unbekannt/keine Angabe	1	,0	,0	100,0
Gesamt	11 608	100,0	100,0	

3.1.2 Darstellung des Auswertekollektivs

Unter dem Auswertekollektiv, bestehend aus 11 550 Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium III, histologischer Typ Adenokarzinom und einem vorhandenen Lymphknotenquotienten, befanden sich 6 939 (60,1%) Männer und 4 611 (39,9%) Frauen (Abb.5 und Tab.6).

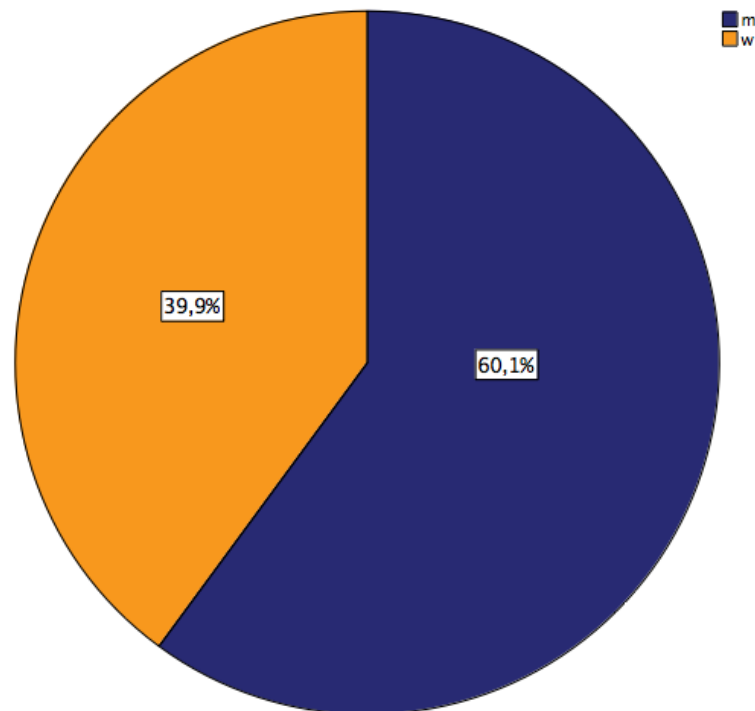


Abbildung 5: Geschlechterverteilung Auswertekollektiv

Tabelle 6: Geschlechterverteilung Auswertekollektiv

		Geschlecht			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	m	6 939	60,1	60,1	60,1
	w	4 611	39,9	39,9	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0	

Im Durchschnitt erhielten die Patienten im Alter von 67,50 (SD±11,14) Jahren ihre Diagnose, wobei Männer mit einem mittleren Alter von 66,46 (SD±10,47) früher erkrankten als Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 69,07 (SD±11,91) Jahren (Tab.7).

Tabelle 7: Mittelwert Diagnosealter nach Geschlecht

Bericht			
Alter bei Diagnose			
Geschlecht	Mittelwert	N	Standardabweichung
m	66,458	6 939	10,4683
w	69,072	4 611	11,9052
Insgesamt	67,502	11 550	11,1377

Der Median (50%-Perzentile) lag bei den Männern bei 67,41 Jahren und bei den Frauen bei 70,36 Jahren (Abb.6).

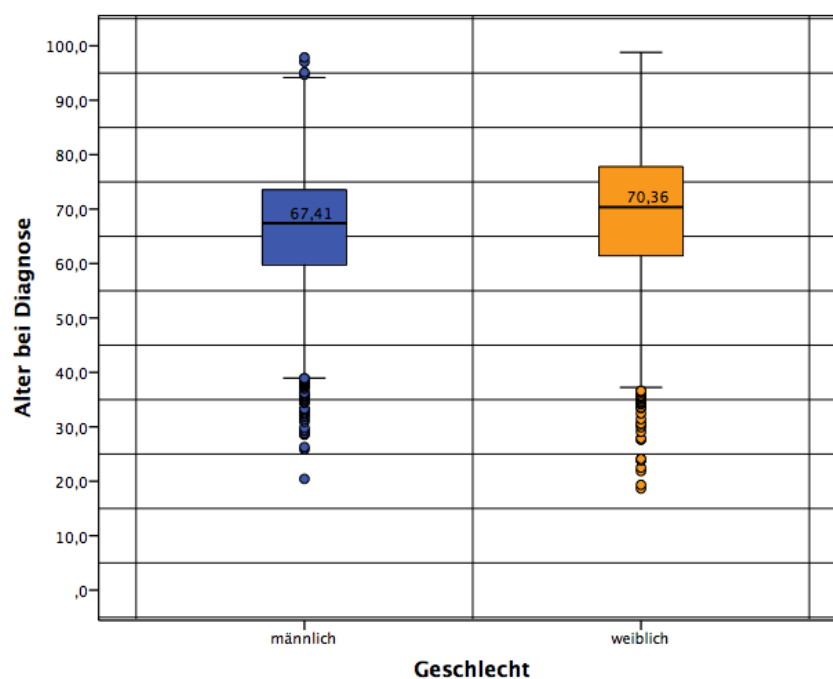


Abbildung 6: Median Diagnosealter nach Geschlecht

Mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben (siehe Tab. 8) wurde gezeigt, dass Männer im Bereich eines 95%-Konfidenzintervalls im Mittel zwischen 2,2 und 3,0 Jahren früher erkranken als Frauen ($p < 0,001$).

Tabelle 8: T-Test Erkrankungsalter Männer/Frauen

Test bei unabhängigen Stichproben										
		Levene-Test der Varianzgleichheit				T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Alter bei Diagnose	Varianzen sind gleich	93,291	,000	-12,434	11548	,000	-2,6139	,2102	-3,0260	-2,2019
	Varianzen sind nicht gleich			-12,118	8987,540	,000	-2,6139	,2157	-3,0368	-2,1911

Die meisten Patienten erhielten ihre Diagnose im Alter von 60 bis 79 Jahren (62,7%), wie Abbildung 7 entsprechend darstellt.

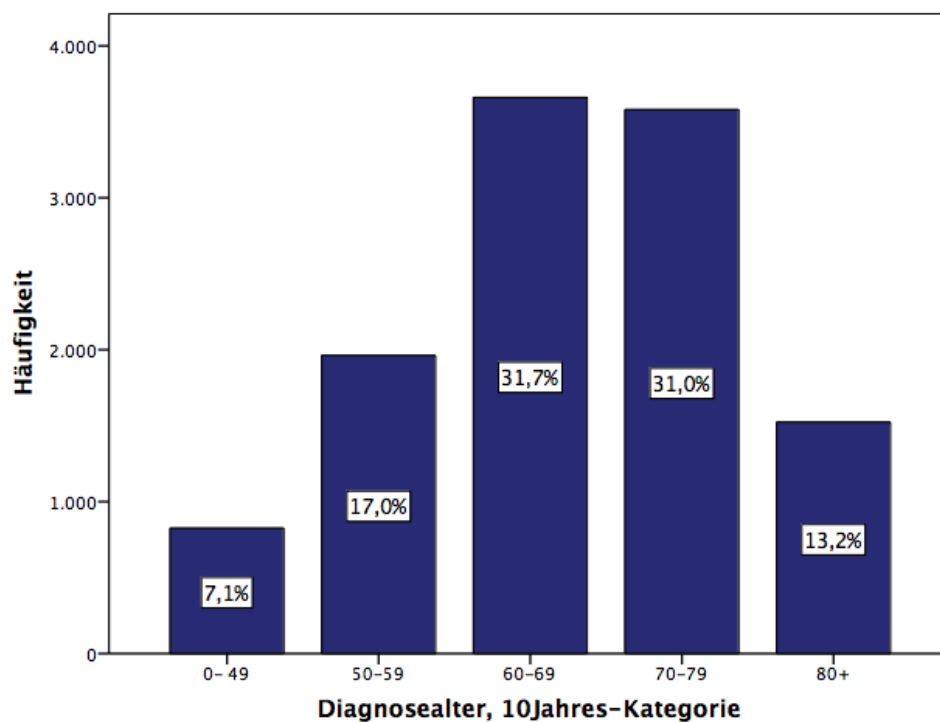


Abbildung 7: Diagnosealter in 10-Jahres-Kategorie

Nach UICC Klassifikation befanden sich 2 330 (20,2%) Karzinome im distalen Rektumdrittel (C20.91), 2 643 (22,9%) im mittleren Rektum (C20.92) und 2 344 (20,3%) im proximalen Drittel des Rektums (C20.93). Bei 4 233 (36,6%) Patienten fand sich nur die Information Rektum ohne nähere Angabe (Ampulle; C20.9) (Tab.9 und Abb.8).

Tabelle 9: Tumorlokalisation

		Anzahl	Spalten%
Lokalisation ICD-O	C20.9 Rektum o.n.A.(Ampulle)	4 233	36,6%
	C20.91 unteres Rektum (4 bis < 7,5 cm)	2 330	20,2%
	C20.92 mittleres Rektum (7,5 bis < 12 cm)	2 643	22,9%
	C20.93 oberes Rektum (12 cm und mehr aufwärts)	2 344	20,3%
	Gesamt	11 550	100,0%

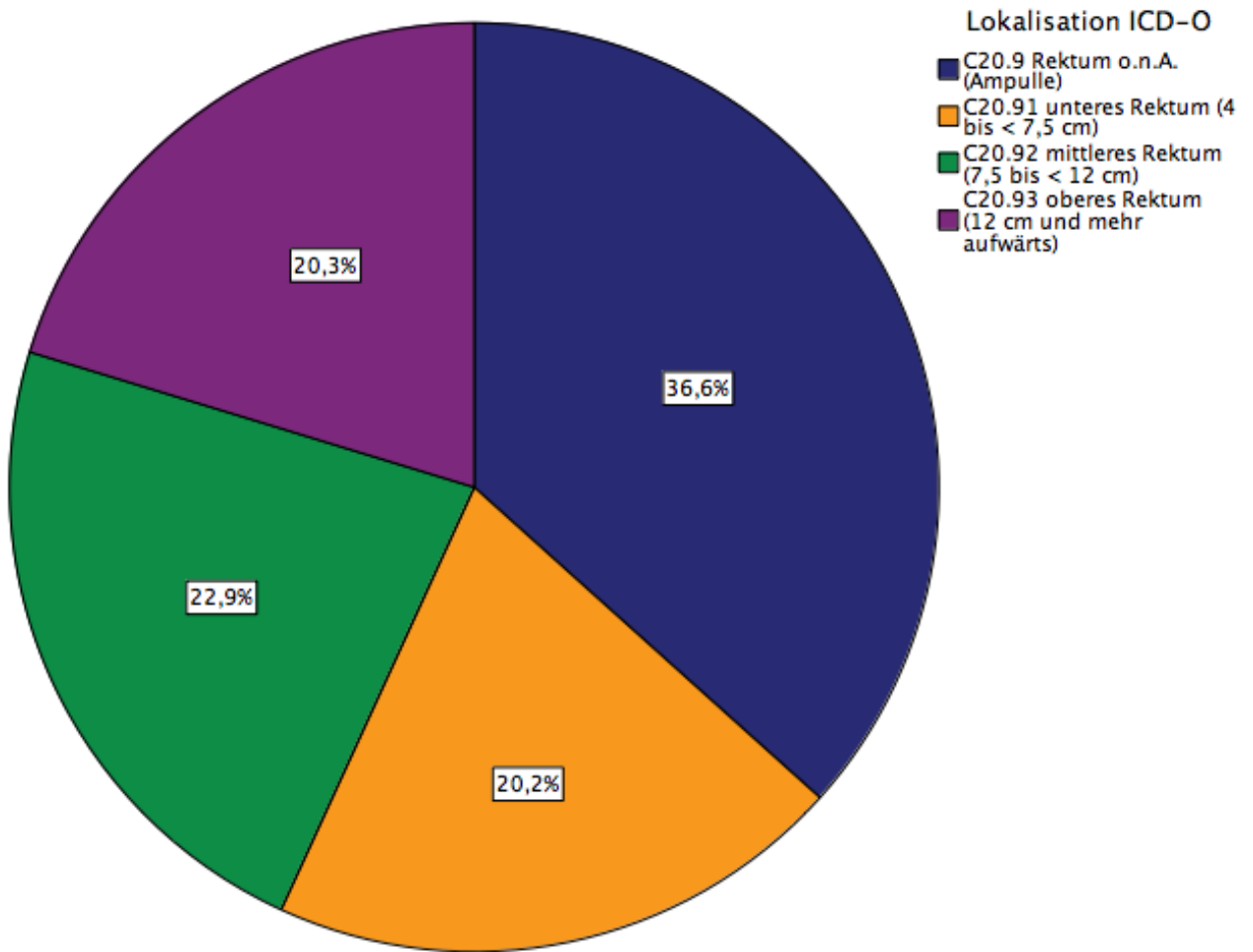


Abbildung 8: Tumorlokalisation

3.2 Therapie

3.2.1 Neoadjuvante Therapie

Von den 11 550 Patienten im UICC Stadium III erhielten 3 223 (27,9%) eine neoadjuvante Therapie, während dies bei 8 327 (72,1%) nicht der Fall war (Abb.9). Die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie nahm vom Jahr 2002, Beginn der Studie, bis zum Jahr 2011, Ende der Beobachtungszeit, zu. Von den im Jahr 2002 in der Studie eingeschlossenen Patienten, erhielten 82 (7,8%) eine präoperative Therapie. Diese Zahl stieg bis ins Jahr 2011 kontinuierlich an, in welchem von 1 144 Patienten 435 (38%) neoadjuvant therapiert wurden (Tab.10).

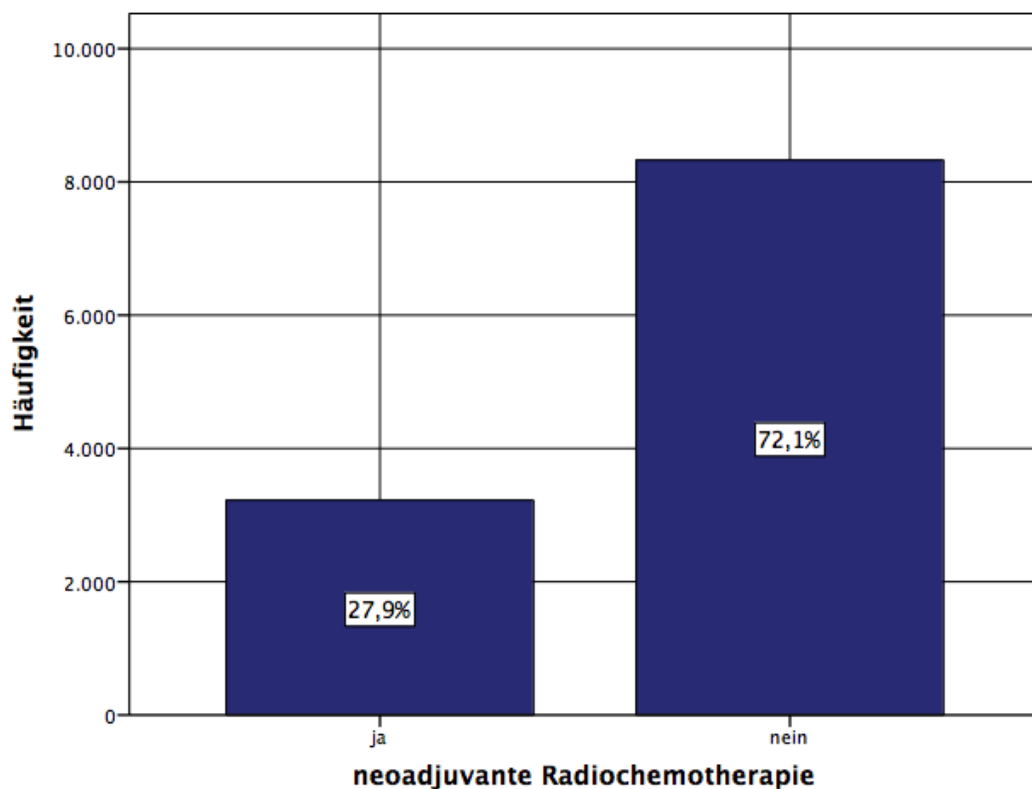


Abbildung 9: Häufigkeit neoadjuvante Radiochemotherapie

Tabelle 10: Neoadjuvante Therapie im Zeitverlauf

Anzahl

Diagnosejahr

	2002	%	2003	%	2004	%	2005	%	2006	%	2007	%	2008	%	2009	%	2010	%	2011	%	Gesamt
ja	82	7,8	128	11,4	197	16,5	266	23,0	351	29,2	418	35,6	483	39,4	463	38,6	400	37,3	435	38,0	3 223
neoadjuvante RCT																					
nein	975		997		995		889		852		757		743		738		672		709		8 327
Gesamt	1 057		1 125		1 192		1 155		1 203		1 175		1 226		1 201		1 072		1 144		11 550

3.2.2 Operation

3.2.2.1 Operations-Zugang

Der Operations-Zugang der 11 550 Einschluss-Patienten, welche alle primär operiert wurden (Tab.11), wurde wie folgt gewählt: bei 5 957 (51,6%) wurde konventionell offen-chirurgisch operiert, während bei 698 (6%) Patienten die laparoskopisch-assistierte Resektion gewählt wurde. Bei 4 895 (42,4%) der Patienten fand sich keine nähere Information zum Operationsvorgehen (Tab.12).

Tabelle 11: Häufigkeit Operation

		Anzahl	Spalten%
Primäre OP	ja	11 550	100,0%
	Gesamt	11 550	100,0%

Tabelle 12: Operationsvorgehen

		Anzahl	Spalten%
OP-Zugang	Offen-chirurgisch	5 957	51,6%
	Laparoskopisch	698	6,0%
	Sonstige/.k.A.	4 895	42,4%
	Gesamt	11 550	100,0%

3.2.2.2 Zusätzliche Primärtherapie

Unter den 11 550 Patienten befanden sich 6 868 (59,5%), welche zusätzlich zu einer Operation eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten. 1 715 (14,8%) Patienten bekamen Operation plus ausschließlich Chemotherapie und 438 (3,8%) wurden operiert und außerdem bestrahlt. 2 529 (21,9 %) Patienten wurden einer alleinigen Operation unterzogen (Tab.13).

Tabelle 13: Angaben zusätzliche Primärtherapie

		Anzahl	Spalten%
Primärtherapie	Op+Radiochemo	6 868	59,5%
	Op+Chemo	1 715	14,8%
	Op+Rad	438	3,8%
	Op	2 529	21,9%
	Gesamt	11 550	100,0%

3.2.2.3 Operationsvorgehen

Bei den Operationen kam es, wie man Tabelle 14 entnehmen kann, bei 7 682 (66,5%) Patienten zu einer Rektumresektion unter Sphinktererhalt (ICD O-3: 5-484), 2 302 (86,8%) Patienten wurde das Rektum reseziert, ohne den Sphinkter erhalten zu können (ICD O-3: 5-485) und bei 44 (0,4%) Patienten kam es im Rahmen der Operation zu einer (totalen) Kolektomie/Proktokolektomie (ICD O-3: 5-456).

Eine radikale Operation, zu der keine näheren Angaben gemacht wurden, fand sich bei 1 522 (13,2%) der Patienten. Diese Angaben sind in Tabelle 14 nachzuvollziehen.

Tabelle 14: Angaben zum Operationsvorgehen

		Operation lokal		
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
				Kumulierte Prozente
Gültig	5-456 (Totale) Kolektomie/Proktokolektomie	44	,4	,4
	5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt	7 682	66,5	66,5
	5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	2 302	19,9	86,8
	Radikale Operation ohne nähere Angabe	1 522	13,2	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0

3.2.2.4 Totale mesorektale Exzision

Bei 5 075 (43,9%) Patienten wurde bei der Operation eine totale mesorektale Exzision (TME) durchgeführt. 6 475 (56,1%) erhielten diese nicht, oder es fanden sich dazu keine Informationen in den Daten (Tab.15).

Tabelle 15: Totale mesorektale Exzision

		Anzahl	Spalten%
Totale mesorektale Exzision TME	ja	5 075	43,9%
	nein/kA	6 475	56,1%
	Gesamt	11 550	100,0%

3.2.2.5 Residualklassifikation

Die lokale Residualklassifikation erreichte in 9 796 (84,8%) Fällen nach der Therapie R0 (kein nachweisbarer Resttumor), bei 420 Patienten (3,6%) gab es eine R1 Klassifikation (mikroskopischer Resttumor) und bei 83 Patienten (0,7%) ergab sich eine R2 Klassifikation (makroskopischer Resttumor). In 186 Fällen (1,6%) konnte pathologisch die Residualklassifikation nicht beurteilt werden, und bei 1 065 Patienten (9,2%) gab es in den Daten keine Angabe zu diesem Thema (Tab.16). Die Abbildung 10 verdeutlicht dieses Ergebnis noch einmal.

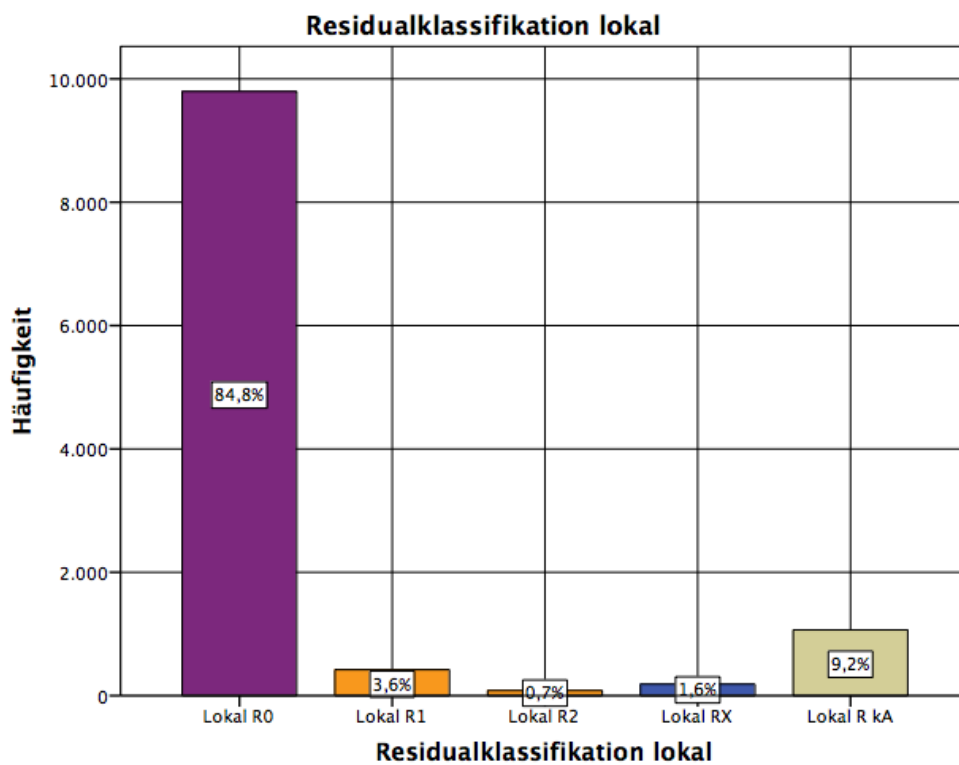


Abbildung 10: Residualklassifikation

Tabelle 16: Residualklassifikation

Residualklassifikation lokal				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Lokal R0	9 796	84,8	84,8
	Lokal R1	420	3,6	88,5
	Lokal R2	83	,7	89,2
	Lokal RX	186	1,6	90,8
	Lokal R kA	1 065	9,2	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0

3.2.3 Grading

In Abbildung 11 lässt sich erkennen, wie das Grading im Patientenkollektiv verteilt ist: 370 Patienten (3,2%) gehörten in Gradinggruppe 1, der weitaus größte Teil mit 8 098 Patienten hatte in Grading von 2 (70,1%) und in Gradinggruppe 3 und 4 zusammengefasst waren 2 658 Patienten (23,0%). Bei 424 Patienten (3,7%) gab es keine Angabe zum Grading. Diese Angaben sind in Tabelle 17 nachzuvollziehen.

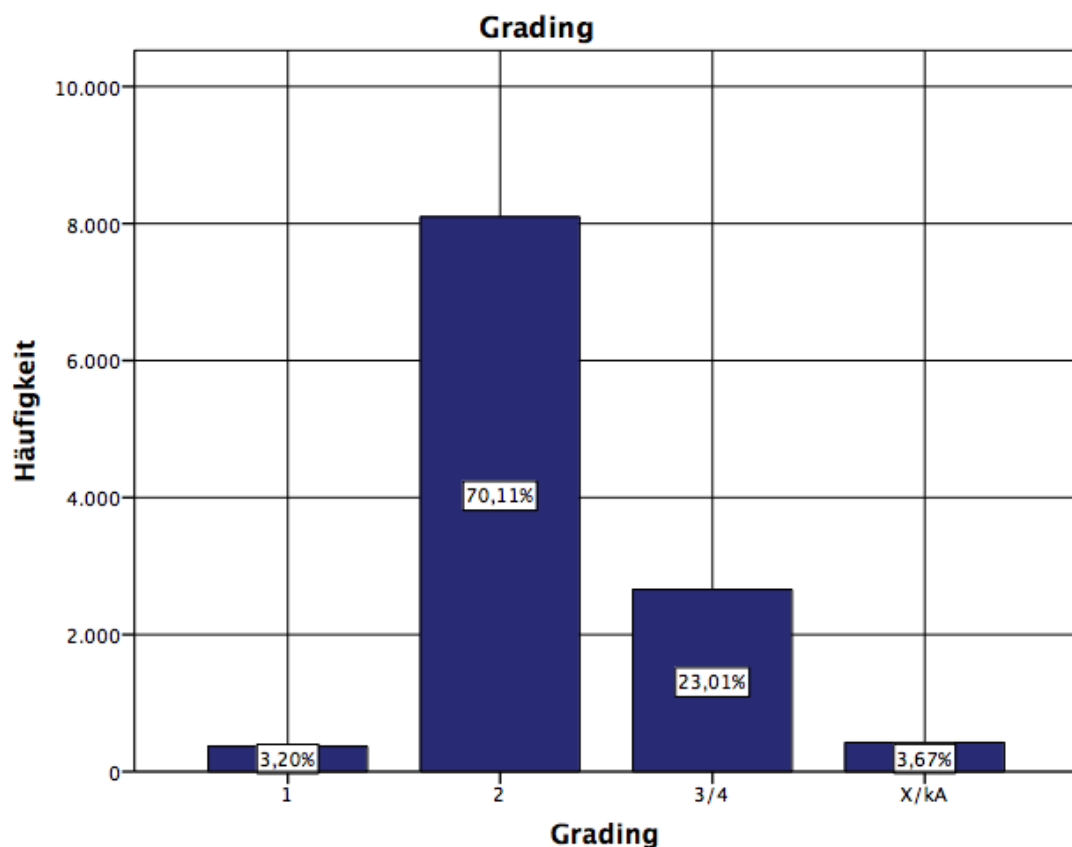


Abbildung 11: Grading graphisch dargestellt

Tabelle 17: Grading tabellarisch dargestellt

Grading				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
1	370	3,2	3,2	3,2
2	8 098	70,1	70,1	73,3
Gültig 3/4	2 658	23,0	23,0	96,3
X/kA	424	3,7	3,7	100,0
Gesamt	11 550	100,0	100,0	

3.3 Lymphknoten

3.3.1 Entnommene Lymphknoten

Da nur die Patienten in das Auswertekollektiv aufgenommen wurden, bei welchen sich Angaben zu einem Lymphknotenquotienten in den Akten fanden, war außerdem noch die Anzahl der jeweils resezierten Lymphknoten interessant. Das vorliegende Histogramm (Abb.12) zeigt, dass im Durchschnitt 18,39 (SD \pm 8,79) Lymphknoten entnommen und untersucht wurden.

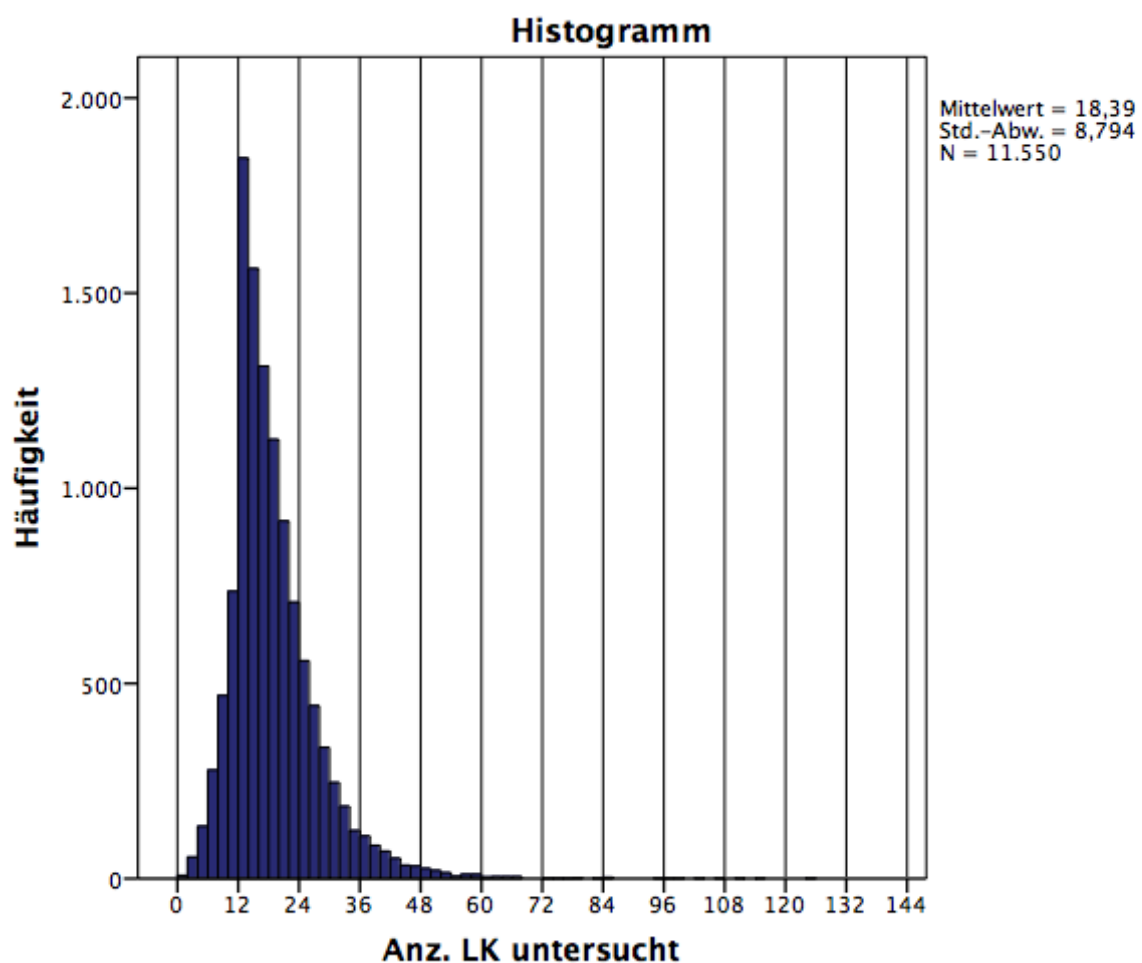


Abbildung 12: Anzahl untersuchter Lymphknoten im Histogramm

Anhand dreier Gruppen wurde mittels deskriptiver Statistik eine Zuordnung vorgenommen. Bei 1 680 Patienten (14,4%) wurden zwischen einem und elf Lymphknoten entnommen, in 7 471 (64,7%) Fällen konnte eine Resektion von über 12 bis maximal 23 Lymphknoten festgestellt werden und über 24 Lymphknoten wurden bei 2 399 Patienten (20,8%) untersucht (Tab.18).

Tabelle 18: Anzahl untersuchter Lymphknoten, gruppiert

Anzahl LK untersucht Grp				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	LK >0 bis <12	1 680	14,5	14,5
	LK \geq 12 bis < 24	7 471	64,7	79,2
	LK \geq 24	2 399	20,8	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0

Insgesamt wurde in dem vorliegenden Patientenkollektiv mit Rektumkarzinom im UICC Stadium III in 9 870 (85,5%) Fällen mindestens 12 Lymphknoten reseziert. Bei 1 680 (14,5%) Patienten wurden weniger als 12 Lymphknoten entnommen, oder es fand sich in den Akten keine Angabe zur genauen Anzahl (Tab.19).

Tabelle 19: Anzahl entnommener Lymphknoten, gruppiert

Anzahl LK \geq 12				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	LK \geq 12	9 870	85,5	85,5
	LK <12 / kA	1 680	14,5	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0

Die Abbildung 13 stellt dies noch einmal graphisch dar.

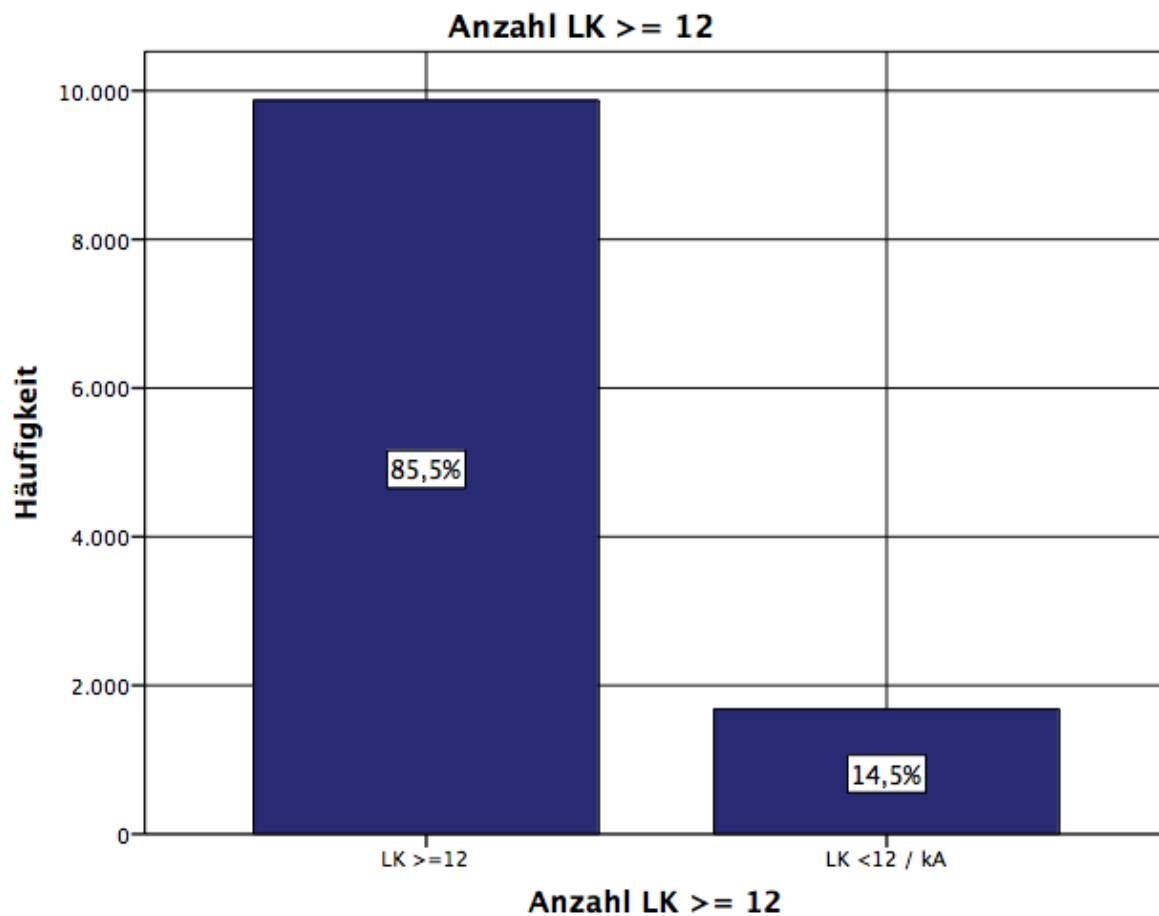


Abbildung 13: Anzahl entnommener Lymphknoten, gruppiert

Auch im zeitlichen Verlauf konnte festgestellt werden, dass im Durchschnitt mehr als die laut Leitlinien vorgeschriebenen 12 Lymphknoten untersucht wurden, wie Tabelle 20 zeigt.

Tabelle 20: Mittelwert untersuchter Lymphknoten im zeitlichen Verlauf

		Anz. LK untersucht
		Mittelwert
Diagnosejahr (Klassiert)	2002-05	18
	2006-08	18
	2009-11	19

3.3.2 Befallene Lymphknoten

Von den resezierten Lymphknoten waren im Mittel 3,99 (SD±4,52) tumorinfiltriert, wie in Abbildung 14 graphisch dargestellt wird.

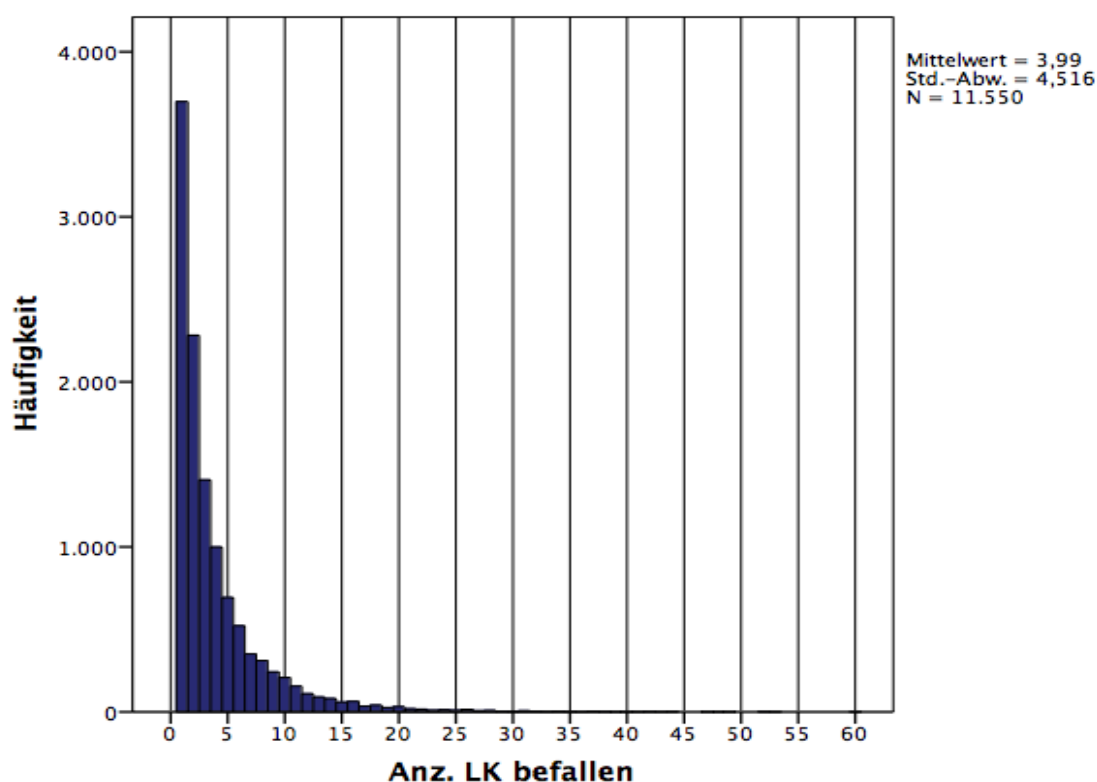


Abbildung 14: Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten im Histogramm

In Gruppen eingeteilt, konnte gezeigt werden, dass bei 10 868 Patienten (94,1%) einer bis maximal elf der entnommenen Lymphknoten befallen waren. 12 bis maximal 23 befallene Lymphknoten waren es bei 583 Patienten (5,0%) und mehr als 24 Lymphknoten waren in 99 (0,9%) Fällen tumorinfiltriert (Tab.21).

Tabelle 21: Anzahl befallener Lymphknoten, gruppiert

Anzahl LK befallen Grp				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	LK >0-<12	10 868	94,1	94,1
	LK >=12-<24	583	5,0	99,1
	LK >= 24	99	,9	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0

3.4 Lymphknotenquotient

Der Lymphknotenquotient beschreibt das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten. Für die vorliegende Arbeit wurde der Lymphknotenquotient durch Statistiker der Universität Regensburg errechnet und anhand der Grenzwerte in vier Gruppen aufgeteilt. Patienten mit einem Cut-Off-Wert kleiner als 0,100 wurden der Gruppe eins zugeteilt, Werte zwischen 0,100 und 0,199 gehörten zur Gruppe zwei, in Gruppe drei wurden Werte zwischen 0,200 und 0,399 eingeordnet und in Gruppe vier kamen Patienten mit einem Grenzwert über 0,400.

Da das Auswertekollektiv ausschließlich Patienten mit einem vorhandenen Lymphknotenquotienten beinhaltete, konnten alle 11 550 Personen auf die vier Gruppen aufgeteilt werden. In Gruppe eins, mit einem Grenzwert kleiner 0,100, befanden sich 3 849 (33,3%) Patienten, in der zweiten Gruppe (Grenzwert 0,100-0,199) 2 920 (25,3%), Gruppe drei (Grenzwert 0,200-0,399) beinhaltete 2 694 (23,3%) Patienten und der Gruppe vier mit Grenzwerten über 0,400 wurden 2 087 (18,1%) Patienten zugeteilt. Diese Zahlen sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Lymphknotenquotient, aufgeteilt nach Gruppen

Lymphknoten-Ratio (Klassiert)				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
< 0,100	3 849	33,3	33,3	33,3
0,100 - 0,199	2 920	25,3	25,3	58,6
Gültig 0,200 - 0,399	2 694	23,3	23,3	81,9
0,400+	2 087	18,1	18,1	100,0
Gesamt	11 550	100,0	100,0	

Der Lymphknotenquotient in Abhängigkeit verschiedener klinischer und histopathologischer Angaben wird in Tabelle 23 genauer beleuchtet. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen hohem Lymphknotenquotienten auf der einen Seite und höherem Grading, bzw. größeren Tumoren auf der anderen Seite. Bezüglich der Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und Lokalisation des Tumors (Rektumdrittel) ergibt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Chi-Quadrat Test Tabelle 24).

Tabelle 23: LNR in Abhängigkeit klinischer/histopathologischer Faktoren

		Lymphknoten-Ratio (Klassiert)									
		< 0,100		0,100 - 0,199		0,200 - 0,399		0,400+		Gesamt	
		Anza hl	Spalten %	Anza hl	Spalten %	Anza hl	Spalten %	Anza hl	Spalten %	Anza hl	Spalten %
Geschlecht	m	2322	60.3%	1734	59.4%	1616	60.0%	1267	60.7%	6939	60.1%
	w	1527	39.7%	1186	40.6%	1078	40.0%	820	39.3%	4611	39.9%
Diagnosealter, 10-Jahres-kategorie	0- 49	315	8.2%	194	6.6%	172	6.4%	144	6.9%	825	7.1%
	50-59	683	17.7%	506	17.3%	438	16.3%	335	16.1%	1962	17.0%
	60-69	1238	32.2%	962	32.9%	859	31.9%	601	28.8%	3660	31.7%
	70-79	1117	29.0%	887	30.4%	878	32.6%	698	33.4%	3580	31.0%
	80+	496	12.9%	371	12.7%	347	12.9%	309	14.8%	1523	13.2%
	unteres										
Rektum-drittel	Rektumdrittel	782	20.3%	574	19.7%	570	21.2%	404	19.4%	2330	20.2%
	mittleres										
	Rektumdrittel	902	23.4%	653	22.4%	604	22.4%	484	23.2%	2643	22.9%
	oberes										
	Rektumdrittel	825	21.4%	591	20.2%	542	20.1%	386	18.5%	2344	20.3%
Grading	Rektumdrittel o.n.A.	1340	34.8%	1102	37.7%	978	36.3%	813	39.0%	4233	36.6%
	G1/2	3054	79.3%	2216	75.9%	1942	72.1%	1256	60.2%	8468	73.3%
	G3/4	680	17.7%	574	19.7%	652	24.2%	752	36.0%	2658	23.0%
	G X/kA	115	3.0%	130	4.5%	100	3.7%	79	3.8%	424	3.7%
	pT1(0,is)	235	6.1%	122	4.2%	70	2.6%	32	1.5%	459	4.0%
	pT2	844	21.9%	573	19.6%	404	15.0%	212	10.2%	2033	17.6%
	pT3	2168	56.3%	1741	59.6%	1729	64.2%	1398	67.0%	7036	60.9%
	pT4	266	6.9%	218	7.5%	252	9.4%	252	12.1%	988	8.6%
pT Tumor-größe	pTX/kA	336	8.7%	266	9.1%	239	8.9%	193	9.2%	1034	9.0%
	Gesamt	3849	100.0%	2920	100.0%	2694	100.0%	2087	100.0%	11550	100.0%

Tabelle 24: Qui-Quadrat-Test LK-Ratio in Abhängigkeit verschiedener Faktoren

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson		
		Lymphknoten-Ratio (Klassiert)
Geschlecht	Chi-Quadrat	1.043
	df	3
	Sig.	.791
Diagnosealter, 10J-kat	Chi-Quadrat	36.461
	df	12
	Sig.	.000*
Rektumdrittel	Chi-Quadrat	17.041
	df	9
	Sig.	.048*
Grading	Chi-Quadrat	298.684
	df	6
	Sig.	.000*
pT Tumorgroße	Chi-Quadrat	292.620
	df	12
	Sig.	.000*

Die Ergebnisse beruhen auf den nicht leeren Zeilen und Spalten der innersten Untertabellen.

*. Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau ,05 signifikant.

Weiter zeigt sich eine, in Tabelle 25 nachzuvollziehende, signifikante Assoziation zwischen steigender Residualklassifikation auf der einen Seite und einem höheren Lymphknotenquotienten auf der anderen Seite ($p < 0,001$) (Tab.26).

Tabelle 25: LNR in Abhängigkeit weiterer klinischer Faktoren

		Lymphknoten-Ratio (Klassiert)							
		< 0,100	0,100 - 0,199	0,200 - 0,399	0,400+	Gesamt			
		Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%
Operation lokal	5-456 (Totale)	23	0.6%	6	0.2%	11	0.4%	4	0.2%
	Kolektomie/Proktokolektomie							44	0.4%
	5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt	2600	67.6%	1978	67.7%	1770	65.7%	1334	63.9%
	5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	653	17.0%	532	18.2%	589	21.9%	528	25.3%
	Radikale Operation ohne nähere Angabe	573	14.9%	404	13.8%	324	12.0%	221	10.6%
	Offen-chirurgisch	1971	51.2%	1483	50.8%	1393	51.7%	1110	53.2%
	Laparoskopisch	244	6.3%	187	6.4%	158	5.9%	109	5.2%
	Sonstige/k.A.	1634	42.5%	1250	42.8%	1143	42.4%	868	41.6%
	R0	3412	88.6%	2489	85.2%	2251	83.6%	1644	78.8%
	R1/2	89	2.3%	107	3.7%	113	4.2%	194	9.3%
Residualklassifikation	RX/ka	348	9.0%	324	11.1%	330	12.2%	249	11.9%
	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	233	6.1%	191	6.5%	177	6.6%	153	7.3%
	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	797	20.7%	597	20.4%	569	21.1%	429	20.6%
	adjuv. RCTX	748	19.4%	604	20.7%	605	22.5%	401	19.2%
Primäre RCTX	Therapie k.A.	2071	53.8%	1528	52.3%	1343	49.9%	1104	52.9%
	Gesamt	3849	100.0%	2920	100.0%	2694	100.0%	2087	100.0%

Tabelle 26: Chi-Quadrat-Test LK-Ratio in Abhängigkeit verschiedener Faktoren

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson		
		Lymphknoten-Ratio (Klassiert)
Operation lokal	Chi-Quadrat	92.091
	df	9
	Sig.	.000*
OP-Zugang	Chi-Quadrat	5.604
	df	6
	Sig.	.469
Residualklassifikation	Chi-Quadrat	192.330
	df	6
	Sig.	.000*
Primäre RCTX	Chi-Quadrat	17.530
	df	9
	Sig.	.041*

Die Ergebnisse beruhen auf den nicht leeren Zeilen und Spalten der innersten Untertabellen.

*. Die Chi-Quadrat-Statistik ist auf dem Niveau ,05 signifikant.

3.5 Überlebensanalyse

Der Cut-Off-Wert der Nachbeobachtungszeit wurde auf den 31.12.2011 festgelegt. Sofern keine Informationen über den gesicherten Tod eines Patienten vorlagen, wurden sie zu diesem Cut-Off-Datum als lebend eingestuft.

7 307 (63,3%) Patienten des ursprünglichen Auswertekollektivs (Rektumkarzinom, UICC III) lebten zu diesem Zeitpunkt noch, während 4 243 (36,7%) bereits verstorben waren (Abb.15 und Tab.25).

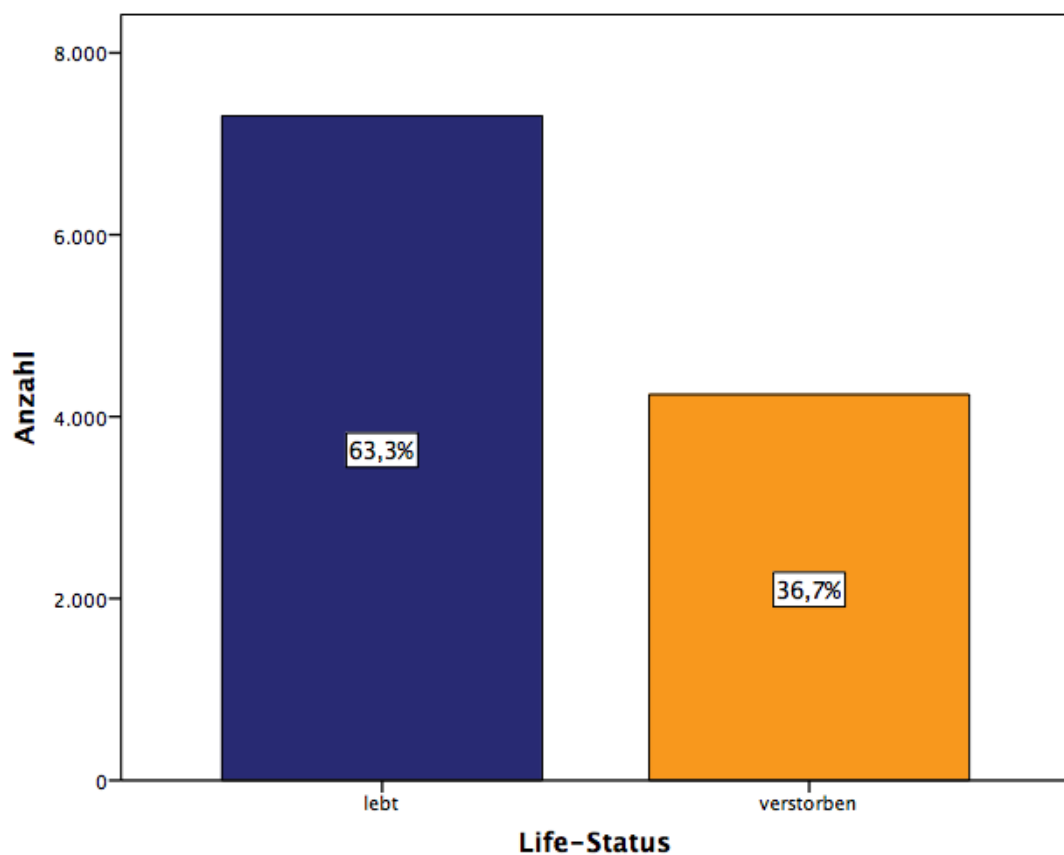


Abbildung 15: Lebensstatus zum Cut-Off-Zeitpunkt

Tabelle 27: Life-Status zum Cut-Off-Zeitpunkt

		Life-Status			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	lebt	7 307	63,3	63,3	63,3
	verstorben	4 243	36,7	36,7	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0	

Entsprechend der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben des kompletten Auswertekollektivs von 11 550 Patienten ergab sich insgesamt ein medianes Überleben von 5,2 Jahren. In Abbildung 16 ist das kumulative Überleben graphisch dargestellt ist.

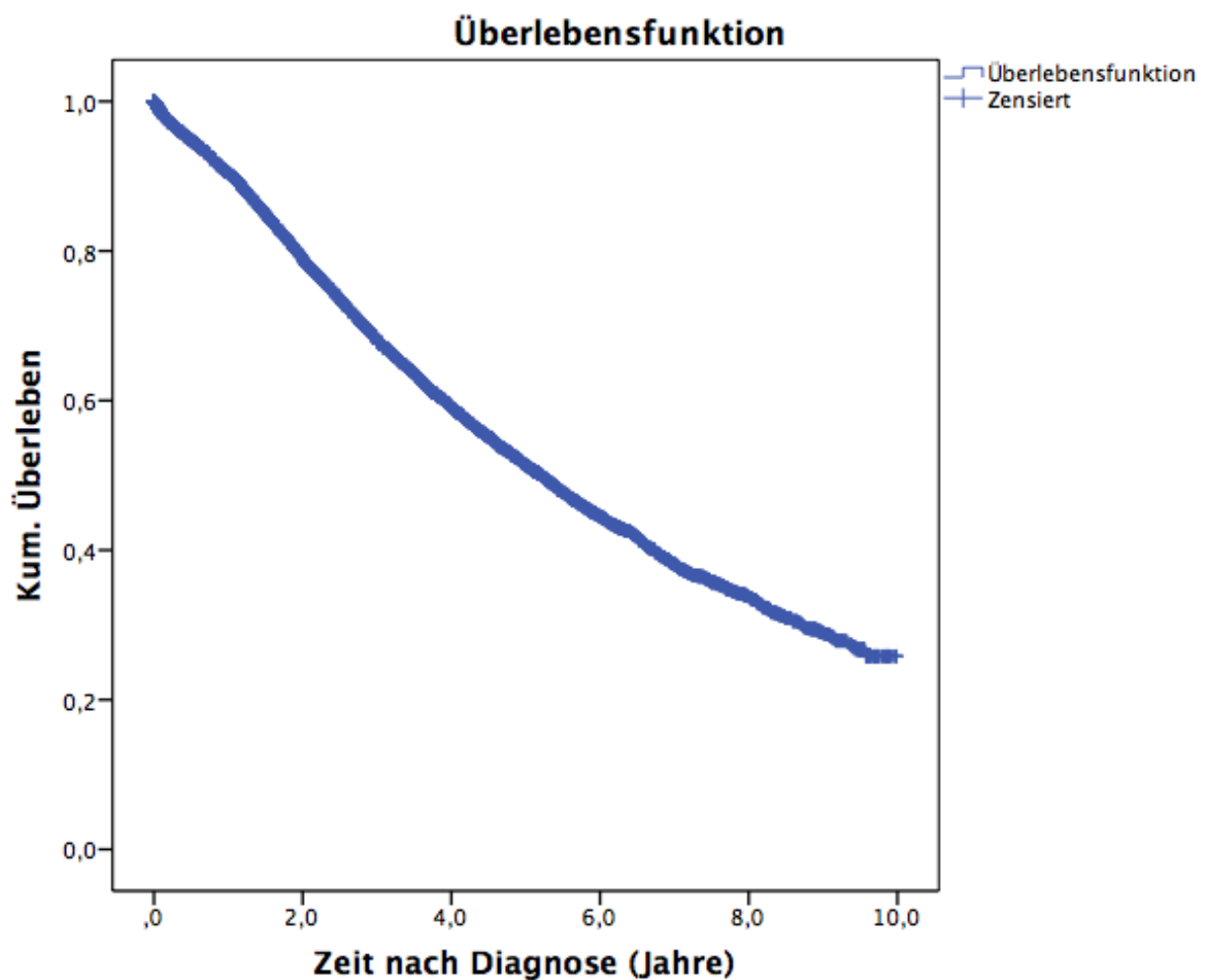


Abbildung 16: medianes Überleben, Gesamtkollektiv

Für das Gesamtüberleben in Korrelation zum Lymphknotenquotienten ergaben sich in der Kaplan-Meier-Analyse die in Abbildung 17 dargestellten Überlebenskurven, welche alle im Log-Rank-Test statistisch signifikant unterschiedlich sind ($p < 0,001$). Bei Patienten mit einer LK-Ratio von unter 0,100 lag die mediane Überlebenszeit bei 6,7 Jahren, in der nächst höheren Patientengruppe mit LK-Ratio 0,100-0,199 bei 5,7 Jahren und in der dritten Gruppe (LK-Ratio 0,200-0,399) betrug die mediane Überlebenszeit 4,8 Jahre. Bei dem Patientenkollektiv mit einer LK-Ratio über 0,400 lag das mediane Überleben bei 3,0 Jahren (Tab.28).

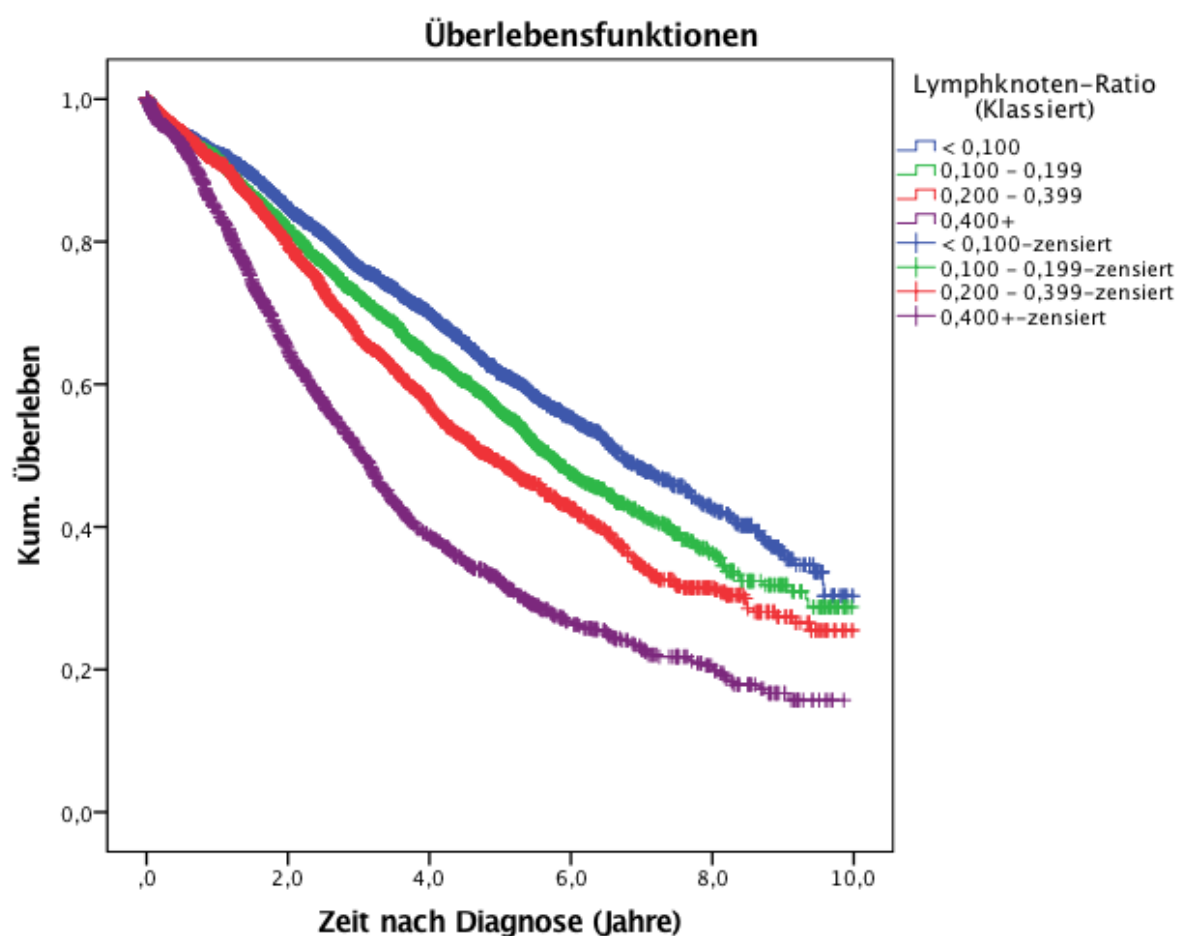


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Korrelation zur LK-Ratio

Tabelle 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Lymphknotenquotienten, Hazard Ratio

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit									
Lymphknoten-Ratio (Klassiert)	Schätzer	Mittelwert ^a				Median			
		Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze	
< 0,100	6,325	,083	6,163	6,487	6,741	,221	6,307	7,175	
0,100 - 0,199	5,849	,091	5,671	6,027	5,706	,174	5,364	6,047	
0,200 - 0,399	5,410	,090	5,234	5,586	4,838	,178	4,488	5,187	
0,400+	4,113	,090	3,938	4,289	3,061	,090	2,884	3,238	
Gesamt	5,548	,045	5,459	5,637	5,210	,088	5,039	5,382	

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

In der Überlebensanalyse ergab die Hazard Ratio für Patienten mit einem Lymphknotenquotienten von 0,100-0,199 ein 20% erhöhtes Risiko für ein Rezidiv oder den Tod, im Vergleich zur Kontrollgruppe der Patienten mit einem Lymphknotenquotienten kleiner 0,100. Die Patientengruppe mit Lymphknotenquotienten 0,200-0,399 hatte ein über 40% erhöhtes Risiko für ein Ereignis und in der Gruppe mit Lymphknotenquotient über 0,400 war es ein über 130% erhöhtes Risiko. Die Zahlen können in Tabelle 29 nachvollzogen werden.

Tabelle 29: univariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Lymphknotenquotient

Variablen in der Gleichung					
		Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Lymphknoten-	< 0,100	,000	1,000		
Ratio (Klassiert)	0,100 - 0,199	,000	1,205	1,105	1,314
	0,200 - 0,399	,000	1,424	1,308	1,551
	0,400+	,000	2,305	2,120	2,506

Eine multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Lymphknotenquotient und unter Einbeziehen weiterer Einflussfaktoren wie Diagnosealter, Lokalisation des Tumors, Grading oder der Tumorgröße, ergab keine nennenswerte Änderung der Schätzer der Hazard Ratio gegenüber der univariablen Cox-Regression, wie Tabelle 30 zeigt. Das Risiko für ein Tumorrezidiv, oder den Tod bleibt also entsprechend der univariablen Cox-Regression gleich und weiterhin statistisch signifikant ($p < 0,001$). Gegenüber der Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten $< 0,100$ betrug die Hazard Ratio (HR) für die Gruppe mit Lymphknoten Quotient 0,100-0,199 1,204 (95%-KI 1,104-1,314), für die Gruppe 0,200-0,399 betrug sie 1,327 (95%-KI 1,218-1,446) und für die Gruppe $> 0,400$ 2,051 (95%-KI 1,884-2,233).

Tabelle 30: multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Lymphknotenquotient

		Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Lymphknoten- Ratio(Klassiert)	< 0,100	,000	1,000		
Lymphknoten- Ratio(Klassiert)(1)	0,100 - 0,199	,000	1,204	1,104	1,314
Lymphknoten- Ratio(Klassiert)(2)	0,200 - 0,399	,000	1,327	1,218	1,446
Lymphknoten- Ratio(Klassiert)(3)	0,400+	,000	2,051	1,884	2,233
Geschlecht	m		1,000		
	w	,000	,825	,775	,879
Diagnosealter, 10J-kat	0- 49	,000	1,000		
Diagnosealter, 10J-kat(1)	50-59	,065	1,177	,990	1,400
Diagnosealter, 10J-kat(2)	60-69	,000	1,446	1,231	1,698
Diagnosealter, 10J-kat(3)	70-79	,000	2,513	2,145	2,945
Diagnosealter, 10J-kat(4)	80+	,000	4,807	4,074	5,672
Rektumdrittel	unteres Rektumdrittel	,000	1,000		
Rektumdrittel(1)	mittleres Rektumdrittel	,000	,828	,752	,910
Rektumdrittel(2)	oberes Rektumdrittel	,000	,724	,654	,802
Rektumdrittel(3)	Rektumdrittel o.n.A.	,181	1,057	,974	1,147
Grading	G1/2	,000	1,000		
Grading(1)	G3/4	,000	1,212	1,132	1,298
Grading(2)	G X/kA	,902	,989	,831	1,177
pT Tumorgröße	pT1(0,is)	,000	1,000		
pT Tumorgröße(1)	pT2	,047	1,269	1,003	1,606
pT Tumorgröße(2)	pT3	,000	1,896	1,517	2,370
pT Tumorgröße(3)	pT4	,000	3,272	2,583	4,145
pT Tumorgröße(4)	pTX/kA	,000	1,693	1,318	2,174

Die noch differenziertere Cox-Regression unter zusätzlichem Einschluss der Therapiemodalitäten, ergab ebenfalls keine nennenswerte Änderung der Schätzer der Hazard Ratio (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Lymphknotenquotienten inklusive Therapiemodalitäten

		Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für	
				Exp(B)	
				Untere	Obere
Lymphknoten-Ratio(Klassiert)	< 0,100	,000	1,000		
Lymphknoten-Ratio(Klassiert)(1)	0,100 - 0,199	,000	1,215	1,114	1,326
Lymphknoten-Ratio(Klassiert)(2)	0,200 - 0,399	,000	1,340	1,229	1,460
Lymphknoten-Ratio(Klassiert)(3)	0,400+	,000	1,993	1,828	2,172
Geschlecht	m		1,000		
	w	,000	,819	,768	,873
Diagnosealter, 10J-kat	0- 49	,000			
Diagnosealter, 10J-kat(1)	50-59	,025	1,219	1,025	1,450
Diagnosealter, 10J-kat(2)	60-69	,000	1,457	1,240	1,712
Diagnosealter, 10J-kat(3)	70-79	,000	2,445	2,085	2,866
Diagnosealter, 10J-kat(4)	80+	,000	4,269	3,610	5,048
Rektumdrittel	unteres Rektumdrittel	,000			
Rektumdrittel(1)	mittleres Rektumdrittel	,057	,907	,821	1,003
Rektumdrittel(2)	oberes Rektumdrittel	,000	,788	,707	,879
Rektumdrittel(3)	Rektumdrittel o.n.A.	,225	1,054	,968	1,147
Grading	G1/2	,000			
Grading(1)	G3/4	,000	1,190	1,110	1,275
Grading(2)	G X/kA	,925	,992	,832	1,182
pT Tumorgröße	pT1(0,is)	,000			
pT Tumorgröße(1)	pT2	,076	1,238	,978	1,567
pT Tumorgröße(2)	pT3	,000	1,840	1,472	2,301
pT Tumorgröße(3)	pT4	,000	2,815	2,217	3,574
pT Tumorgröße(4)	pTX/kA	,000	2,195	1,677	2,874
Operation lokal	5-456 (Totale)	,000			
	Kolektomie/Proktokolektomie				
Operation lokal(1)	5-484	,056	1,621	,988	2,659
	Rektumresektion unter Sphinktererhalt				

		Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Operation lokal(2)	5-485	,000	1,230	1,137	1,332
	Rektumresektion ohne Sphinktererhalt				
Operation lokal(3)	Radikale Operation ohne nähere Angabe	,138	1,074	,977	1,181
OP-Zugang	Offen-chirurgisch	,011			
OP-Zugang(1)	Laparoskopisch	,003	,753	,626	,907
OP-Zugang(2)	Sonstige/.k.A.	,610	,983	,919	1,051
Residualklassifikation	R0	,000			
Residualklassifikation(1)	R1/2	,000	1,804	1,597	2,039
Residualklassifikation(2)	RX/kA	,463	1,035	,944	1,135
Primäre RCTX	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	,000			
Primäre RCTX(1)	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	,000	1,679	1,396	2,019
Primäre RCTX(2)	adjuv. RCTX	,018	1,275	1,042	1,560
Primäre RCTX(3)	Therapie k.A.	,000	2,021	1,667	2,451

3.6 Rezidive und rezidivfreies Überleben

Von 11 550 Rektumkarzinompatienten im UICC Stadium III, entwickelten 3 037 (26,3%) innerhalb des neunjährigen Nachbeobachtungszeitraums ein Rezidiv (Tab.32). Das Cut-Off-Datum für das Follow-Up wurde auf den 31.12.2011 gelegt.

Tabelle 32: Rezidiv ja/nein

		Rezidiv			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
	nein/kA	8 513	73,7	73,7	73,7
Gültig	ja	3 037	26,3	26,3	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0	

Es handelte sich in 2 579 Fällen (22,3%) des gesamten Auswertekollektivs um ein Fernmetastasenrezidiv (Tab.33) und in 833 Fällen (7,2%) um ein lokoregionäres Rezidiv (Tab.34). 511 (4,43%) Patienten entwickelten sowohl ein Fernmetastasenrezidiv, wie auch ein lokoregionäres Rezidiv.

Tabelle 33: Fernmetastasenrezidiv ja/nein

		Fernmetastasenrezidiv			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
	nein/kA	8 971	77,7	77,7	77,7
Gültig	ja	2 579	22,3	22,3	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0	

Tabelle 34: Lokoregionäres Rezidiv ja/nein

		Lokoregionäres Rezidiv			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
	nein/kA	10 717	92,8	92,8	92,8
Gültig	ja	833	7,2	7,2	100,0
	Gesamt	11 550	100,0	100,0	

Die Rezidivhäufigkeit lag bei Patienten mit einem Lymphknotenquotienten unter 0,100 bei 27,5%, mit einem Lymphknotenquotient von 0,100-0,199 bei 33,5%, in der dritten Gruppe mit einem Quotienten von 0,200-0,399 bei 39,3% und in der letzten Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten von über 0,400 bei 55,1%. Je größer der

Lymphknotenquotient war, umso wahrscheinlicher erlitten die Patienten ein Rezidiv. Aufgeteilt in lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasenrezidiv bestätigte sich dieses Ergebnis. Patienten mit einem hohen Lymphknotenquotienten erlitten häufiger ein lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasenrezidiv, als Patienten mit geringerem Lymphknotenquotienten. Diese Ergebnisse sind im Qui-Quadrat-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$). Zusammengefasst stieg das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod von 35,2% in der Gruppe mit dem niedrigsten Lymphknotenquotienten ($< 0,100$) auf 64,3% in der letzten Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten über 0,400 ($p < 0,001$), wie anhand der Tabelle 35 nachvollzogen werden kann.

Tabelle 35: Life-Status und Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit des Lymphknotenquotienten

		Lymphknoten-Ratio (Klassiert)									
		< 0,100		0,100 - 0,199		0,200 - 0,399		0,400+		Gesamt	
		Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%	Anzahl	Spalten%
Life-Status	lebt	2791	72.5%	1942	66.5%	1636	60.7%	938	44.9%	7307	63.3%
	verstorben	1058	27.5%	978	33.5%	1058	39.3%	1149	55.1%	4243	36.7%
Rezidiv	nein/kA	3127	81.2%	2229	76.3%	1869	69.4%	1288	61.7%	8513	73.7%
	ja	722	18.8%	691	23.7%	825	30.6%	799	38.3%	3037	26.3%
Lokoregionäres	nein/kA	3650	94.8%	2733	93.6%	2472	91.8%	1862	89.2%	10717	92.8%
Rezidiv	ja	199	5.2%	187	6.4%	222	8.2%	225	10.8%	833	7.2%
Fernmetastasenrezidiv	nein/kA	3257	84.6%	2339	80.1%	1988	73.8%	1387	66.5%	8971	77.7%
iv	ja	592	15.4%	581	19.9%	706	26.2%	700	33.5%	2579	22.3%
Tod/Rezidiv	nein/kA	2495	64.8%	1689	57.8%	1378	51.2%	745	35.7%	6307	54.6%
	ja	1354	35.2%	1231	42.2%	1316	48.8%	1342	64.3%	5243	45.4%
	Gesamt	3849	100.0%	2920	100.0%	2694	100.0%	2087	100.0%	11550	100.0%

Für das rezidivfreie Überleben in Korrelation zum Lymphknotenquotienten ergaben sich in der Kaplan-Meier-Analyse die in Abbildung 18 dargestellten Überlebenskurven, welche alle im Log-Rank-Test statistisch signifikant unterschiedlich sind ($p < 0.001$). Bei Patienten mit einer Lymphknotenquotient von unter 0,100 lag die mediane Überlebenszeit bei 5,3 Jahren, in der nächst höheren Patientengruppe mit Lymphknotenquotient 0,100-0,199 bei 3,9 Jahren und in der dritten Gruppe (LK-Ratio 0,200-0,399) betrug die mediane Überlebenszeit 2,9 Jahre. Bei dem Patientenkollektiv mit einer Lymphknotenquotient über 0,400 lag das mediane Überleben bei 1,8 Jahren (Tab. 36).

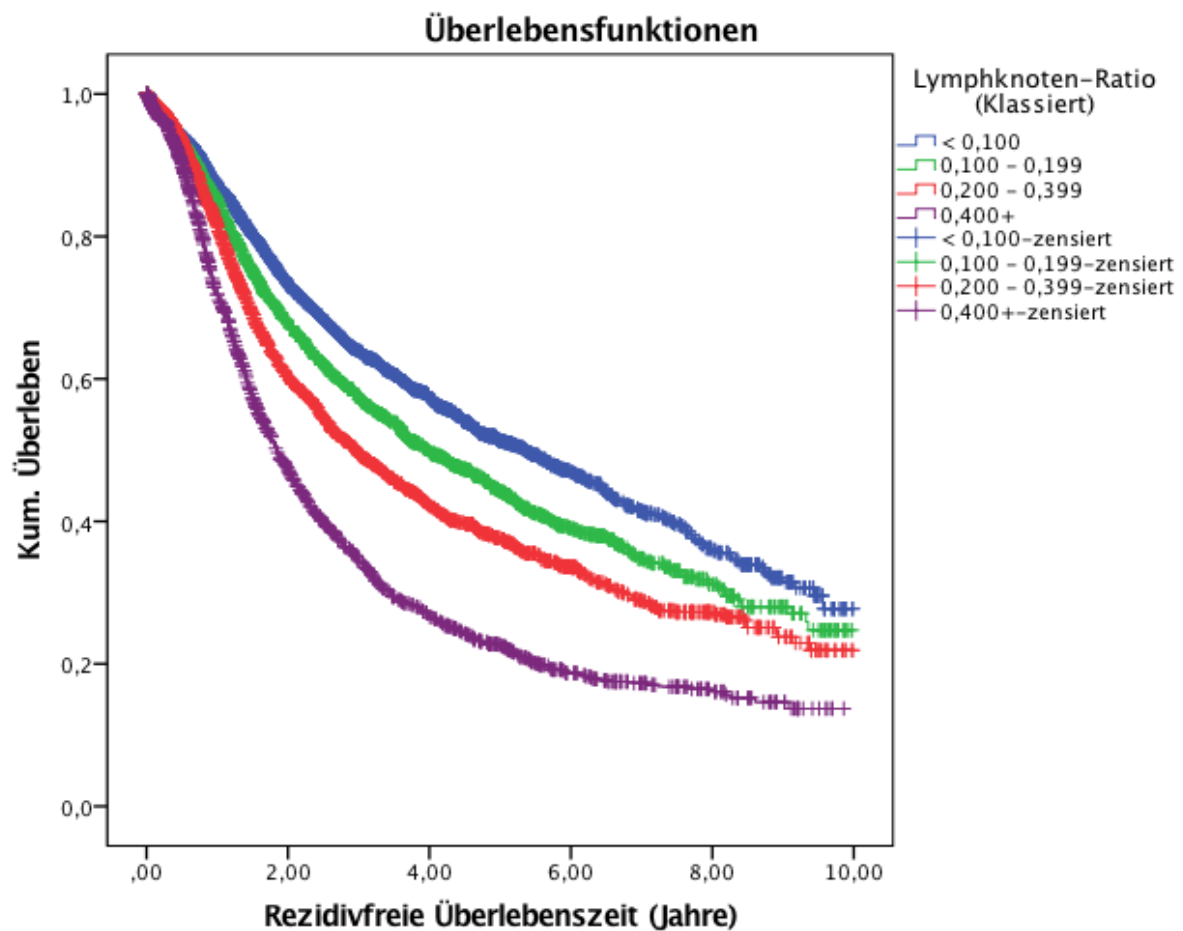


Abbildung 18: rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit des Lymphknotenquotienten

Tabelle 36: rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenquotienten, Hazard Ratio

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit									
Lymphknoten-Ratio (Klassiert)	Mittelwert ^a				Median				
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%-Konfidenzintervall		
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze	
< 0,100	5,530	,084	5,364	5,696	5,361	,227	4,915	5,806	
0,100 - 0,199	4,969	,092	4,789	5,150	3,975	,174	3,634	4,316	
0,200 - 0,399	4,442	,090	4,265	4,620	2,968	,128	2,716	3,219	
0,400+	3,235	,085	3,069	3,401	1,837	,064	1,711	1,963	
Gesamt	4,685	,045	4,596	4,774	3,400	,074	3,256	3,545	

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

In der Überlebensanalyse ergab die Hazard Ratio für Patienten mit einem Lymphknotenquotienten von 0,100-0,199 ein über 20% erhöhtes Risiko für ein Rezidiv oder den Tod, im Vergleich zur Kontrollgruppe der Patienten mit einem Lymphknotenquotienten kleiner 0,100. Die Patientengruppe mit Lymphknotenquotient 0,200-0,399 hatte ein fast 50% erhöhtes Risiko für ein Ereignis und in der Gruppe mit Lymphknotenquotient über 0,400 war es ein über 120% erhöhtes Risiko. Die Zahlen können in Tabelle 37 nachvollzogen werden.

Tabelle 37: univariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben nach Lymphknotenquotient

Variablen in der Gleichung					
		Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Lymphknoten- Ratio(Klassiert)	< 0,100	,000	1,000		
	0,100 - 0,199	,000	1,225	1,134	1,323
	0,200 - 0,399	,000	1,484	1,375	1,601
	0,400+	,000	2,239	2,076	2,415

Eine multivariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben nach Lymphknotenquotient und, analog zur multivariablen Cox-Regression zum Gesamtüberleben, unter Einbeziehen weiterer Einflussfaktoren wie Diagnosealter, Lokalisation des Tumors, Grading oder der Tumorgroße, ergab keine nennenswerte Änderung der Schätzer der Hazard Ratio (HR) gegenüber der univariablen Cox-Regression, wie Tabelle 38 zeigt. Das Risiko für ein Tumorrezidiv, oder den Tod bleibt also entsprechend der univariablen Cox-Regression gleich und weiterhin statistisch signifikant ($p < 0,001$). Gegenüber der Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten $< 0,100$ betrug die Hazard Ratio (HR) für die Gruppe mit Lymphknotenquotient 0,100-0,199 1,212 (95%-KI 1,121-1,309), für die Gruppe 0,200-0,399 betrug sie 1,388 (95%-KI 1,285-1,498) und für die Gruppe $> 0,400$ 1,925 (95%-KI 1,781-2,081).

Tabelle 38: multivariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben nach Lymphknotenquotient

		Signifikanz	Hazard Ratio	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
				Untere	Obere
Lymphknoten-Ratio(Klassiert)	< 0,100	,000	1,000		
Lymphknoten-Ratio(Klassiert)(1)	0,100 - 0,199	,000	1,212	1,121	1,309
Lymphknoten-Ratio(Klassiert)(2)	0,200 - 0,399	,000	1,388	1,285	1,498
Lymphknoten-Ratio(Klassiert)(3)	0,400+	,000	1,925	1,781	2,081
Geschlecht	m	1,000			
	w	,000	,844	,797	,894
Diagnosealter, 10J-kat	0- 49	,000			
Diagnosealter, 10J-kat(1)	50-59	,023	1,175	1,023	1,351
Diagnosealter, 10J-kat(2)	60-69	,010	1,186	1,041	1,350
Diagnosealter, 10J-kat(3)	70-79	,000	1,640	1,442	1,865
Diagnosealter, 10J-kat(4)	80+	,000	2,504	2,180	2,877
Rektumdrittel	unteres Rektumdrittel	,000			
Rektumdrittel(1)	mittleres Rektumdrittel	,047	,914	,836	,999
Rektumdrittel(2)	oberes Rektumdrittel	,000	,768	,697	,846
Rektumdrittel(3)	Rektumdrittel o.n.A.	,450	1,030	,954	1,112
Grading	G1/2	,014			
Grading(1)	G3/4	,006	1,092	1,025	1,164
Grading(2)	G X/kA	,175	1,109	,955	1,289
pT Tumorgroße	pT1(0,is)	,000			
pT Tumorgroße(1)	pT2	,015	1,288	1,050	1,580
pT Tumorgroße(2)	pT3	,000	1,920	1,582	2,330
pT Tumorgroße(3)	pT4	,000	2,801	2,273	3,450
pT Tumorgroße(4)	pTX/kA	,000	2,124	1,684	2,679
Operation lokal	5-456 (Totale) Kolektomie/Proktokolektomie	,000			
Operation lokal(1)	5-484 Rektumresektion unter Sphinktererhalt	,151	1,383	,889	2,153
Operation lokal(2)	5-485 Rektumresektion ohne Sphinktererhalt	,000	1,159	1,078	1,246

Operation lokal(3)	Radikale Operation ohne nähere Angabe	,347	,959	,879	1,047
OP-Zugang	Offen-chirurgisch	,004			
OP-Zugang(1)	Laparoskopisch	,001	,769	,659	,898
OP-Zugang(2)	Sonstige/.k.A.	,654	,986	,928	1,048
Residualklassifikation	R0	,000			
Residualklassifikation(1)	R1/2	,000	1,608	1,434	1,804
Residualklassifikation(2)	RX/kA	,143	1,065	,979	1,158
Primäre RCTX	neoadjuv. RCTX + adjuv. CTX	,000			
Primäre RCTX(1)	neoadjuv. RCTX - adjuv. CTX	,000	1,409	1,211	1,640
Primäre RCTX(2)	adjuv. RCTX	,101	1,150	,973	1,360
Primäre RCTX(3)	Therapie k.A.	,000	1,519	1,294	1,783

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte 15 550 Patienten mit Diagnose Rektumkarzinom, deren Daten in den Jahren 2002 bis einschließlich 2011 an bundesweiten Tumorzentren und klinischen Krebsregistern gesammelt wurden. Das Studienkollektiv umfasst Rektumkarzinome im UICC Stadium III, bei welchen es sich ausschließlich um Adenokarzinome handelte, es Angaben zum Operationsvorgehen gab und bei welchen ein Lymphknotenquotient dokumentiert worden war. Informationen zu Fernmetastasen oder einem lokoregionären Rezidiv wurden genauso beleuchtet, wie das Grading, Residualklassifikation, Tumorlokalisation oder Angaben zu einer neoadjuvanten Therapie.

Das entstandene Auswertekollektiv wurde zunächst getrennt nach den oben genannten, bereits geläufigen, Prognosefaktoren untersucht, welche in ihrer Gesamtheit, aber auch jeder für sich, das Gesamtüberleben eines Patienten beeinflussen, um am Ende die Frage des Lymphknotenquotienten, als zusätzlichen unabhängigen Prognosefaktor, beantworten zu können.

Der Lymphknotenquotient beschreibt das Verhältnis von befallenen zu entnommenen Lymphknoten. Da in dieser Arbeit ausschließlich Patientendaten in die Studie mit einfließen, bei welchen Angaben zum Lymphknotenquotienten gemacht wurden, war zusätzlich noch die Anzahl der jeweils entnommenen und auch befallenen Lymphknoten relevant. Laut aktuellen Leitlinien besteht von der International Union Against Cancer und vom American Joint Committee on Cancer, die dringende Empfehlung der Entnahme von mindestens 12 Lymphknoten (Nielsen LB, 2014), da sich die Prognose und damit das Gesamtüberleben entscheidend beeinflussen lassen. Die Anzahl befallener Lymphknoten gilt als einer der wichtigsten prognosebestimmenden Faktoren bei rektalen Karzinomen, denn Patienten mit Lymphknotenmetastasen haben ein schlechteres Outcome zu erwarten. (Nagtegaal I.D., 2002) (Peeters K.C., 2007). Werden tumorinfiltrierte Lymphknoten zurückgelassen, steigt das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv, oder Fernmetastasen, was in der Schlussfolgerung ein schlechteres Outcome bedeuten würde (Tepper JE, 2001) (Edge SB, 2010). Auch das potentielle Vorhandensein von Mikrometastasen und die fehlende Entfernung dieser, führt bei inadäquater

Lymphadenektomie zu einem möglicherweise kürzeren Überleben. Auch könnten Patienten, die fälschlicherweise als lymphknotennegativ eingestuft wurden, einer besseren Stadiengruppe zugeordnet werden, als sie es tatsächlich wären und in Folge dessen wird ihnen so unter Umständen eine adjuvante Therapie verwehrt. In der täglichen Praxis zeigt sich jedoch, dass diese Mindestanzahl von 12 zu entfernenden Lymphknoten zum einen nicht immer erfüllt wird, da die Entnahme von der Erfahrung des Chirurgen, der sorgfältigen Arbeitsweise des Pathologen, aber auch von Patientencharakteristika abhängt. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit beispielsweise Adipositas oder Diabetes mellitus mit einer geringeren Anzahl an Lymphknoten zu rechnen ist. Zum anderen führen therapeutische Maßnahmen wie die neoadjuvante Therapie, welche beim Rektumkarzinom im UICC Stadium III standardmäßig erfolgen sollte, zu einer geringeren Anzahl an vorhandenen Lymphknoten (Baxxter NN, 2005) (de la Fuente SG, 2009) (Morcos B, 2010) und dementsprechend werden Patienten, welche vorher präoperativ behandelt wurden, häufig weniger als die empfohlenen 12 Lymphknoten entnommen (Nelson H, 2001). Von den 11 550 Patienten in der vorliegenden Studie erhielten 3 223 (27,9 %) eine neoadjuvante Therapie, während dies bei 8 327 (72,1 %) nicht der Fall war. Die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie nahm vom Jahr 2002, Beginn der Studie, bis zum Jahr 2011, Ende der Beobachtungszeit, zu. Von den im Jahr 2002 in der Studie eingeschlossenen Patienten, erhielten 82 (7,8%) eine präoperative Therapie. Diese Zahl stieg bis ins Jahr 2011 kontinuierlich an, in welchem von 1 144 Patienten 435 (38%) neoadjuvant therapiert wurden. Aufgrund der mangelhaften Angabe einer durchgeführten präoperativen Therapie wurde das Patientenkollektiv nicht getrennt nach neoadjuvanter Therapie ja oder nein analysiert. Dies wäre mit Sicherheit ein interessanter Ansatzpunkt gewesen, da davon auszugehen ist, dass diese Therapie zu einem niedrigeren Lymphknotenstatus und demnach auch zu einem potentiellen Understaging führt (Baxxter NN, 2005) (de la Fuente SG, 2009) (Morcos B, 2010). Hinsichtlich der Bedeutung des Lymphknotenquotienten konnte Lykke et al. aber bereits zeigen, dass auch bei neoadjuvant therapierten Patienten der Lymphknotenquotient signifikant mit dem Überleben assoziiert ist (Lykke J., 2016). Auch in der vorliegenden Arbeit bestätigte sich eine gleichbleibende Signifikanz des Lymphknotenquotienten als Prognosefaktor, unabhängig einer neoadjuvanten Therapie. Daher konnte das Patientenkollektiv in seiner Gesamtheit untersucht werden.

In dieser Studie wurden im Durchschnitt 18,39 (SD \pm 8,79) Lymphknoten entnommen und untersucht, wobei festgehalten werden muss, dass bei den Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium III in 85,5% der Fälle sogar mehr als 12 Lymphknoten und nur in 14,5% weniger als die 12 geforderten Lymphknoten reseziert wurden. Damit hat eine deutliche Mehrzahl eine adäquate Lymphadenektomie erhalten, was einem guten Qualitätsstandard entspricht. In der Studie von Peeters et al. und Birbeck et al. zeigte sich, dass Patienten mit einer hohen Anzahl entnommener Lymphknoten ein signifikant besseres Überleben hatten, weshalb die Wichtigkeit der Lymphadenektomie hervorzuheben ist (Peeters K.C., 2007) (Birbeck KF, 2002)

Die Anzahl entfernter Lymphknoten spielt eine entscheidende Rolle bei der Prognose eines Patienten mit Rektumkarzinom, weshalb das UICC-TNM Staging System mit dem Augenmerk auf das Vorhandensein von positiven Lymphknoten (N) für die Prognoseaussage eines Patienten herangezogen wird (UICC.org, 2017). Dies ist aber nicht immer voll umfänglich aussagekräftig, wenn, wie oben erwähnt, nicht ausreichend Lymphknoten entnommen werden können, oder gar vorhanden sind. In diesem Fall bedarf es eines neuen prognosebestimmenden Faktors und der Lymphknotenquotient scheint hier ein adäquates Mittel zu sein. Er beschreibt die Anzahl befallener Lymphknoten im Verhältnis zu resezierten Lymphknoten.

Für einige andere Tumorentitäten, wie zum Beispiel Magen (Rodriguez Santiago JM, 2005) (Marchet A, 2007), Brust (Voordeckers M, 2004) und Pankreas (Berger AC W. J., 2004), konnte bereits hinreichend gezeigt werden, dass der Lymphknotenquotient eine gute Aussagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens hat und auch für das Kolonkarzinom gibt es bereits diverse Studien, die dies bestätigen (Berger AC S. E., 2005) (Park IJ, 2009) (Rosenberg R, 2008). Für das Rektumkarzinom als alleinstehende Tumorentität gibt es einige kleinere Studien, die ebenfalls auf ein ähnliches Ergebnis kommen (Kim YS, 2009) (Lee S.D., 2012). Lee et al. ermittelten in ihrer Studie mit 154 Rektumkarzinompatienten im UICC Stadium III, die vor kurativer Resektion noch eine präoperative Therapie erhalten hatten, dass ein steigender Lymphknotenquotient ($\leq 0,15$, $0,16-0,3$ und $>0,3$) statistisch signifikant mit einem reduzierten 5-Jahres-Überleben (90,3%, 75,2% und 45,1%) und auch dem rezidivfreien Überleben (66,7%, 55,8% und 21,9%) ($p < 0,05$) assoziiert ist (Lee S.D., 2012). Torre et al. bestätigten in ihrer Studie mit 508 Rektumkarzinompatienten, dass die neoadjuvante Therapie zu einer Reduktion der zu entnehmenden Lymphknoten

führt ($p < 0,0001$). Außerdem zeigten sie, dass sich das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben bei Patienten, die neoadjuvant therapiert wurden, hinsichtlich der Anzahl entnommener Lymphknoten (> 12 oder < 12), statistisch nicht signifikant unterscheiden. Dafür zeigte sich in deren Studie ebenfalls, dass der Lymphknotenquotient gerade bei präoperativ behandelten Patienten ein unabhängiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben darstellt (La Torre M, 2012). Auch die Studie von Madbouly et al. belegte, dass der Lymphknotenquotient ein hervorragender Prognosefaktor bei Patienten im UICC Stadium III Rektumkarzinom bei neoadjuvant therapierten Patienten ist und dass die Anzahl entnommener Lymphknoten, die Aussagekraft des Lymphknotenquotienten nicht beeinflussen- selbst bei weniger als 12 entnommenen Lymphknoten (Madbouly Khaled M, 2014). Dass insbesondere bei Patienten mit weniger als den 12 geforderten Lymphknoten der Lymphknotenquotient ein guter, oder sogar besserer Prognosefaktor als das TNM System darstellt, konnte Junginger et al. in seiner Studie darlegen. Es kann bei Patienten mit inadäquater Lymphknotenentnahme zu einem potentiellen Understaging kommen, weshalb der Lymphknotenquotient hier das probatere Mittel darstellt (Junginger T, 2014). Zeng et al. demonstrierte in seiner Studie mit 131 Rektumkarzinom-Patienten im UICC Stadium III, dass der Lymphknotenquotient ein statistisch signifikanter Prognosefaktor bezüglich Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben ist; sowohl bei Patienten mit < 12 , als auch bei Patienten mit ≥ 12 entnommenen Lymphknoten (Zeng Wei-Gen, 2014).

Auch in der vorliegenden Arbeit bestätigte sich, dass das Gesamtüberleben mit steigendem Lymphknotenquotienten bei Patienten unabhängig einer neoadjuvanten Therapie statistisch signifikant sinkt ($p < 0,001$). Die gewählten Kategoriegrenzen lagen bei $< 0,100$, $0,100-0,199$, $0,200-0,399$ und $> 0,400$. Bei Patienten mit einem Lymphknotenquotienten von unter $0,100$ lag die mediane Überlebenszeit bei 6,7 Jahren, in der nächst höheren Patientengruppe mit Lymphknotenquotient $0,100-0,199$ bei 5,7 Jahren und in der dritten Gruppe (Lymphknotenquotient $0,200-0,399$) betrug die mediane Überlebenszeit 4,8 Jahre. Bei dem Patientenkollektiv mit einem Lymphknotenquotienten über $0,400$ lag das mediane Überleben bei 3,0 Jahren. Dieser Verlauf der Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotienten kann in Abbildung 17 nachvollzogen werden. Mit steigendem Lymphknotenquotienten sinkt also das Überleben. Auch nach Risikoadjustierung mit Hilfe der multivariablen Cox-Regression ergab sich eine deutliche und signifikante Zunahme der Sterberate mit

zunehmendem Lymphknotenquotienten. Gegenüber der Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten $<0,100$ betrug die Hazard Ratio (HR) für die Gruppe mit Lymphknotenquotient $0,100-0,199$ 1,204 (95%-KI 1,104-1,314), für die Gruppe $0,200-0,399$ betrug sie 1,327 (95%-KI 1,218-1,446) und für die Gruppe $>0,400$ 2,051 (95%-KI 1,884-2,233). Wie bereits erwähnt gibt es viele Studien, die sich mit dem Thema Lymphknotenquotient und dessen prognostische Bedeutung beim Rektumkarzinom beschäftigt haben und auch einen statistisch signifikanten Einfluss belegen konnten; jedoch ist die vorliegende Studie zum Rektum Karzinom im UICC Stadium III, vermutlich die Studie, die dies mit der bisher größten Fallzahl (11 550 Patienten) verdeutlichen konnte. Die Tatsache, dass das vorliegende Patientenkollektiv in seiner Gesamtheit betrachtet wurde und nicht getrennt nach Patienten mit neoadjuvanter Behandlung und solcher ohne, ist insofern nicht einflussgebend, da in der multivariablen Cox-Regression gezeigt werden konnte, dass ein steigender Lymphknotenquotient statistisch signifikant mit einem schlechteren Leben assoziiert bleibt, trotz weiterer Prognosefaktoren wie neoadjuvanter Therapie ($p<0,001$). Damit bestätigten sich die Ergebnisse von Lykke et al., die die Irrelevanz einer neoadjuvanten Therapie in Bezug auf die prognostische Aussagekraft des Lymphknotenquotienten in ihrer Studie mit 2390 Rektumkarzinom Patienten im UICC Stadium III bereits zeigen konnten (Lykke J., 2016).

Dass es in Folge einer neoadjuvanten Therapie zu einer möglichen Reduktion vorhandener Lymphknoten kommen kann, so dass in Summe weniger Lymphknoten reseziert werden können, führt zu einem potentiellen Understaging (Junginger T, 2014) und das TNM-System kommt an die Grenzen der korrekten prognostischen Aussagekraft. Jedoch konnte in vielen Studien belegt werden, dass der Lymphknotenquotient seine Aussagekraft behält, unabhängig der Anzahl entnommener Lymphknoten, und daher weiter als statistisch signifikanter Prognosefaktor fungieren kann (Lee S.D., 2012) (La Torre M, 2012) (Zeng Wei-Gen, 2014) (Madbouly Khaled M, 2014). Insofern ist der Lymphknotenquotient sogar gerade bei Patienten, die auch eine präoperative Therapie erhalten haben ein guter Prognosefaktor und wird durch die neoadjuvante Therapie in seiner Signifikanz nicht beeinflusst (La Torre M, 2012).

Es muss festgehalten werden, dass mittlerweile in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass die Anzahl resezierter Lymphknoten von vielen Faktoren abhängt. Zu nennen wäre hier nochmals die chirurgische Erfahrung, die Gründlichkeit des Pathologen (Washington MK, 2009), eine präoperative Therapie (Rullier A, 2008) (Taflampas P, 2009), aber auch Patientencharakteristika wie Adipositas oder Diabetes mellitus. Es reicht also nicht, eine Empfehlung auszusprechen eine bestimmte Mindestanzahl von Lymphknoten zu entnehmen (momentan 12), da dies im klinischen Alltag aus oben genannten Gründen nicht immer durchführbar ist. Es ist sogar so, dass es bei einer geringeren Anzahl entnommener Lymphknoten, bei Patienten gegebenenfalls fälschlicherweise zu einem Understaging kommen kann, was zu einer besseren Prognose und eventuell zu der Entscheidung führt keine adjuvante Therapie mehr durchzuführen (Junginger T, 2014). Es ist daher definitiv nicht ausreichend, die Lymphknoten alleine als Prognosefaktor zu Rate zu ziehen, hierfür bedarf es eines praktikableren Mittels, wie dem Verhältnis von tumorinfiltrierten zu resezierten Lymphknoten (Lymphknotenquotient). Dieser kann eine Aussage über die Prognose eines Patienten machen, unabhängig davon ob nun weniger, oder mehr als die 12 in der Literatur geforderten Lymphknoten entnommen und untersucht wurden (Lee S.D., 2012) (La Torre M, 2012) (Zeng Wei-Gen, 2014) (Madbouly Khaled M, 2014). Trotz diverser Studien wurde der Lymphknotenquotient bis dato aber noch nicht standardmäßig in die Beurteilung und Einteilung von Rektumkarzinom-Patienten mit aufgenommen. Der Lymphknotenquotient sollte daher als Prognosefaktor anerkannt werden.

Neuere Studien, wie die von Huang et al., oder Lee et al. konnten ebenfalls demonstrieren, dass der Lymphknotenquotient eine statistisch signifikante Aussagekraft besitzt und ein steigender Lymphknotenquotient mit einem schlechteren Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben assoziiert ist (Huang Ben, 2017) (Lee Christina W., 2016). Allerdings stellt Huang et al. in seiner Studie mit 4 612 Rektumkarzinom-Patienten im UICC Stadium III den Lymphknotenquotienten dem neueren Prognose-Tool LODDS (log odds of positive lymph nodes) gegenüber, welches bei einigen anderen Krebsarten (Chen LJ, 2015) (Arslan NC, 2014) (Sun Z, 2010) bereits ebenfalls eine statistisch signifikante Aussagekraft bezüglich Gesamtüberleben demonstriert hat. Er spricht dem LODDS eine bessere Differenzierung bestimmter Patientengruppen zu; insbesondere der Gruppe, in

welcher sich ein Lymphknotenquotient=1 ergibt. Es gab im Vorfeld bereits Stimmen, die die Genauigkeit des Lymphknotenquotienten bemängelten, weil das Outcome von Patienten mit gleichem Lymphknotenquotienten heterogen ist, vor allen Dingen, wenn alle Lymphknoten infiltriert sind (Wang J, 2008). In diesem Fall haben Patienten aber laut Lymphknotenquotient statistisch gesehen die vermeintlich gleiche Prognose, ob nun 15 Lymphknoten entnommen wurden und befallen waren, oder nur 2 und diese 2 auch befallen waren. Der LODDS schafft es hier eine beträchtliche Heterogenität offen zu legen und diese Aussagekraft des LODDS erhöht sich noch mit steigender Anzahl entnommener Lymphknoten (Huang Ben, 2017). Obwohl der Lymphknotenquotient es also schafft das potentielle Understaging, welches durch die alleinige TNM-Klassifikation entstehen kann zu minimieren, verliert er seine Aussagekraft über die tatsächlich entnommene Anzahl von Lymphknoten in dieser speziellen Patientengruppe mit Lymphknotenquotient=1. Ob LODDS tatsächlich dem Lymphknotenquotienten beim Rektumkarzinom im UICC Stadium III vorgezogen werden sollte, bedarf weiterer Forschung und ist in dieser Arbeit nicht weiter untersucht worden.

Die fehlende Vollständigkeit in den Angaben zur neoadjuvanten Therapie stellt eine Limitation dieser Arbeit dar und hätte eine Untersuchung des Kollektivs nach durchgeführter präoperativer Therapie ja oder nein möglich gemacht, um bestätigen zu können, dass eine präoperative Therapie zu einer Reduktion der Lymphknoten führen kann.

Tabelle 39: Studienübersicht und Vergleich eigene Daten

Studie	n	Tumor	Outcome signifikant assoziiert mit Lymphknotenquotient	Studienjahre	Neoadjuvante Therapie in %	Kommentar
Lee et al. (2012)	154	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	2001-2007	100	Lymphknotenquotient Prognosefaktor unabhängig davon, ob 12 oder weniger LK entnommen wurden
La Torre et al. (2013)	508	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	2003-2011	23,3	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben unterscheiden sich nicht, unabhängig davon, ob 12 oder weniger LK entnommen wurden
Junginger et al. (2014)	237	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben und Risiko von Fernmetastasen	1985-2007	0	Neoadjuvante Therapie reduziert die Anzahl entnommener LK Bei Patienten mit adäquater LK- Entfernung gibt es keinen Unterschied bezüglich Prognoseaussage für Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben im Vergleich TNM und Lymphknotenquotient → LK-Quotient bietet keinen signifikanten Vorteil Bei Patienten mit inadäquater LK- Entfernung kam es bei TNM zum Understaging, während LK-Quotient besserer Prognosefaktor war
Zeng et al. (2014)	131	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	1999-2011	100	Steigender LK-Quotient assoziiert mit schlechterem Outcome, sowohl mit weniger, als auch mit mehr als 12 entnommenen LK
Madbouly et al. (2014)	115	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	2006-2010	100	Die absolute Anzahl entfernter LK hatte keinen Einfluss auf prognostischen Wert des LK-Quotienten, auch bei weniger als 12 entnommenen LK

Studie	n	Tumor	Outcome signifikant assoziiert mit Lymphknotenquotient	Studienjahre	Neoadjuvante Therapie in %	Kommentar
Koo et al. (2015)	125	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben und fernmastastasenfreies Überleben	2004-2011	100	
Lee et al. (2016) Studie vergleicht LODDS mit LNR	164	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben	1995-2013	86,6%	LODDS sensitiver Marker, um vor allem in niedrigeren LK-Quotient- Gruppen die Hochrisikopatienten herauszufiltern
Lykke et al. (2016)	2390	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben	2003-2011	28,2%	LK-Quotient Prognosefaktor für UICC III unabhängig davon, ob Pat. neoadjuvante Therapie erhielten oder nicht
Huang et al. (2016) Vergleich LODDS mit LNR	4612	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben (LODDS zeigt das Gleiche, aber hat einen höhere Chi- Quadrat-Wert)	1988-2011	100	Wenn alle entnommenen LK metastasiert sind, ergibt LNR 1 und damit verliert LNR seine prognostische Information bezüglich Anzahl entnommener LK
Vorliegende Studie	11550	Rektumkarzinom UICC III	Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben	2002-2011	27,9	

5. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Studie wurde an 11 550 Patienten mit Rektumkarzinom (histologisch: Adenokarzinom) im UICC Stadium III und vorhandenem Lymphknotenquotienten, deren Daten von Januar 2002 bis Dezember 2011 erfasst wurden, die prognostische Bedeutung des Lymphknotenquotienten im Hinblick auf das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben evaluiert. Der Lymphknotenquotient definiert das Verhältnis von tumorinfiltrierten zu insgesamt entnommenen Lymphknoten.

Bei 9 870 (85,5%) Patienten ergab sich, entsprechend der Empfehlung der International Union Against Cancer und vom American Joint Committee on Cancer, eine adäquate Lymphadenektomie. Nur bei 1 680 (14,5%) wurden weniger als die geforderten 12 Lymphknoten reseziert, oder es fand sich keine Angabe zur exakten Anzahl der entnommenen Lymphknoten. In der neunjährigen Nachbeobachtungszeit sind 4 243 (36,7%) Patienten verstorben. Für das komplette Auswertekollektiv von 11 550 Patienten ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 5,2 Jahren.

Zusammengefasst lieferte diese Studie folgende Ergebnisse bezüglich Lymphknotenquotienten: Die berechneten Cut-Off-Werte des Lymphknotenquotienten ergaben vier prognostisch bedeutsame Gruppen (Gruppe eins: $<0,100$; Gruppe zwei: $0,100 - 0,199$; Gruppe drei: $0,200 - 0,399$; Gruppe vier: $>0,400$), anhand derer die Patienten entsprechend ihres Lymphknotenquotienten eingeteilt wurden.

Der Lymphknotenquotient ermöglicht eine sensitive Beurteilung bezüglich der Qualität der Lymphadenektomie und gleichzeitig die Einteilung der Patienten in prognostisch bedeutsame Risikogruppen. Er sollte deshalb standardmäßig Eingang finden in die Dokumentation von Patienten mit Rektumkarzinom.

In den multivariablen Analysen zum Gesamtüberleben, in welchen der Lymphknotenquotient in Abhängigkeit verschiedenerer klinischer und histopathologischer Angaben gesetzt wurde, ergab eine statistisch signifikante Assoziation zwischen hohem Lymphknotenquotienten auf der einen Seite und höherem Grading, bzw. größeren Tumoren auf der anderen Seite. Bezüglich der

Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und Lokalisation des Tumors (Rektumdrittel) ergab sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied.

In den Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier ergab sich für das Gesamtüberleben in Korrelation mit steigendem Lymphknotenquotienten ein statistisch signifikant geringeres Überleben. Je größer der Lymphknotenquotient, umso größer war auch das Risiko für ein Rezidiv, was mittels Hazard-Ratio gezeigt werden konnte. Eine multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Lymphknotenquotient und unter Einbeziehen weiterer Prognosefaktoren wie Diagnosealter, Grading des Tumors und Tumorgroße, ergab keine nennenswerte Änderung der Hazard Ratio gegenüber der univariablen Analyse. Auch nach Risikoadjustierung mit Hilfe der multivariablen Cox-Regression ergab sich eine deutliche und signifikante Zunahme der Sterberate mit zunehmendem Lymphknotenquotienten. Gegenüber der Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten $<0,100$ betrug die Hazard Ratio (HR) für die Gruppe mit Lymphknotenquotient $0,100-0,199$ 1,204 (95%-KI 1,104-1,314), für die Gruppe $0,200-0,399$ betrug sie 1,327 (95%-KI 1,218-1,446) und für die Gruppe $>0,400$ 2,051 (95%-KI 1,884-2,233). Das Risiko für ein Rezidiv, oder den Tod bleibt also entsprechend der univariablen Cox-Regression gleich und statistisch signifikant.

Die Rezidivhäufigkeit innerhalb der neunjährigen Nachbeobachtungszeit ergab, dass 3 037 (26,3%) Patienten ein Rezidiv entwickelten, wobei es sich in 2 579 (22,3%) Fällen um ein Fernmetastasenrezidiv handelte, in 833 (7,2%) Fällen um ein lokoregionäres Rezidiv und 511 (4,43%) Patienten entwickelten sowohl das eine, wie auch das andere. Die Rezidivhäufigkeit stieg mit steigendem Lymphknotenquotienten, was sich auch aufgeteilt in lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasenrezidiv bestätigte ($p<0,001$).

Die Validierung dieser Ergebnisse sollte unter Berücksichtigung weiterer Therapiemodalitäten, wie insbesondere der neoadjuvanten Therapie, welche in den Datensätze für diese Studie nicht ausreichend vorhanden war, erfolgen. Der Lymphknotenquotient sollte routinemäßig in den histopathologischen Befund zum Rektumkarzinom aufgenommen werden, da er eine prognosebestimmende Einteilung der Patienten in Gruppen erlaubt und zukünftig die Therapieentscheidung mit beeinflussen kann.

Liste der klinischen Krebsregister

Augsburg
Dresden
Schwerin
Stuttgar OSP
Rostock
Neubrandenburg
Zwickau
Greifswald
Chemnitz
Koblenz
Halle
Leipzig
Bayreuth
Göppingen OSP
Erfurt
Westfalen-Lippe
Magdeburg
Erlangen- Nürnberg
Gera
Nordhausen
Jena
Brandenburg
Suhl
Tübingen KR
München
Regensburg
Heidelberg NCT
Ulm CCC
Würzburg
Reutlingen
Ravensburg
Marburg

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Tumorlokalisationen prozentual an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (Krebs in Deutschland 2013/2014, 2017).....	3
Abbildung 2: Darmkrebs Erkrankungs- und Sterbefälle 1999-2014/2015 in Deutschland (Krebs in Deutschland 2013/2014, 2017).....	4
Abbildung 3: Adenom-Karzinom- Sequenz nach Morson et al. und Fearon und Vogelstein	6
Abbildung 4: Ein- und Ausschlusspatienten; Auswertekollektiv	11
Abbildung 5: Geschlechterverteilung Auswertekollektiv	16
Abbildung 6: Median Diagnosealter nach Geschlecht.....	17
Abbildung 7: Diagnosealter in 10-Jahres-Kategorie.....	18
Abbildung 8: Tumorlokalisation	20
Abbildung 9: Häufigkeit neoadjuvante Radiochemotherapie.....	21
Abbildung 10: Residualklassifikation.....	26
Abbildung 11: Grading graphisch dargestellt	27
Abbildung 12: Anzahl untersuchter Lymphknoten im Histogramm.....	28
Abbildung 13: Anzahl entnommener Lymphknoten, gruppiert.....	30
Abbildung 14: Anzahl tumorinfiltrierter Lymphknoten im Histogramm.....	31
Abbildung 15: Lebensstatus zum Cut-Off-Zeitpunkt.....	37
Abbildung 16: medianes Überleben, Gesamtkollektiv	38
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Korrelation zur LK-Ratio.....	39
Abbildung 18: rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit des Lymphknotenquotienten.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnose nach ICD- 10 Kriterien des Gesamtkollektivs	13
Tabelle 2: Histologische Differenzierung der Rektumkarzinome	14
Tabelle 3: Stadiengruppierung I- IV nach UICC bei Rektumkarzinomen (nur Adenokarzinome)	14
Tabelle 4: Lymphknotenquotient- Angabe im UICC Stadium III bei Rektumkarzinomen (nur Adenokarzinome)	14
Tabelle 5: Angaben zum Umfang und Vorgehen bei lokaler Operation	15
Tabelle 6: Geschlechterverteilung Auswertekollektiv	16
Tabelle 7: Mittelwert Diagnosealter nach Geschlecht	17
Tabelle 8: T-Test Erkrankungsalter Männer/Frauen	18
Tabelle 9: Tumorlokalisation	19
Tabelle 10: Neoadjuvante Therapie im Zeitverlauf	22
Tabelle 11: Häufigkeit Operation	23
Tabelle 12: Operationsvorgehen	23
Tabelle 13: Angaben zusätzliche Primärtherapie	24
Tabelle 14: Angaben zum Operationsvorgehen	24
Tabelle 15: Totale mesorektale Exzision	25
Tabelle 16: Residualklassifikation	26
Tabelle 17: Grading tabellarisch dargestellt	27
Tabelle 18: Anzahl untersuchter Lymphknoten, gruppiert	29
Tabelle 19: Anzahl entnommener Lymphknoten, gruppiert	29
Tabelle 20: Mittelwert untersuchter Lymphknoten im zeitlichen Verlauf	30
Tabelle 21: Anzahl befallener Lymphknoten, gruppiert	31
Tabelle 22: Lymphknotenquotient, aufgeteilt nach Gruppen	32
Tabelle 23: LNR in Abhängigkeit klinischer/histopathologischer Faktoren	33
Tabelle 24: Qui-Quadrat-Test LK-Ratio in Abhängigkeit verschiedener Faktoren	34
Tabelle 25: LNR in Abhängigkeit weiterer klinischer Faktoren	35
Tabelle 26: Chi-Quadrat-Test LK-Ratio in Abhängigkeit verschiedener Faktoren	36
Tabelle 27: Life-Status zum Cut-Off-Zeitpunkt	38
Tabelle 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Lymphknotenquotienten, Hazard Ratio	40
Tabelle 29: univariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Lymphknotenquotient	41

Tabelle 30: multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Lymphknotenquotient.....	42
Tabelle 31: multivariable Cox-Regression für das Gesamtüberleben nach Lymphknotenquotienten inklusive Therapiemodalitäten	43
Tabelle 32: Rezidiv ja/nein	45
Tabelle 33: Fernmetastasenrezidiv ja/nein.....	45
Tabelle 34: Lokoregionäres Rezidiv ja/nein	45
Tabelle 35: Life-Status und Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit des Lymphknotenquotienten.....	47
Tabelle 36: rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Lymphknotenquotienten, Hazard Ratio	49
Tabelle 37: univariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben nach Lymphknotenquotient.....	50
Tabelle 38: multivariable Cox-Regression für das rezidivfreie Überleben nach Lymphknotenquotient.....	51
Tabelle 39: Studienübersicht und Vergleich eigene Daten	60

Literaturverzeichnis

- Arslan NC, S. S. (2014). The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer. *Colorectal Disease*(11), S. O386-O392.
- Baxxter NN, M. A. (2005). Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *International Journal of Radiation Oncology*, S. 426-431.
- Berger AC, S. E. (2005). Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *Journal of Clinical Oncology*, S. 8706-8712.
- Berger AC, W. J. (2004). The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *The American Surgeon*, S. 235-240.
- Birbeck KF, M. C. (2002). Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Annals of Surgery*(235), S. 449-457.
- Bishop, J. M. (1991). Molecular themes in oncogenesis. *Cell*(64), 235-248.
- Chen LJ, C. K. (2015). Ratio and log odds of positive lymph nodes in breast cancer patients with mastectomy. *Journal of Surgical Oncology*(3), S. 239-247.
- Christina W. Lee, K. H. (2016). The Log Odds of Positive Lymph Nodes Stratifies and Predicts Survival of High-Risk Individuals Among Stage III Rectal Cancer Patients. *The Oncologist*, S. 425-432.
- de la Fuente SG, M. R. (2009). Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer reduces lymph node harvest in proctectomy specimens. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, S. 269-274.
- Edge SB, B. D. (2010). AJCC Cancer Staging Manual (7th edn). *Springer: New York*.
- Fearon, E., & Vogelstein, B. (1990). A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell*, 61, 759-767.
- Fritzmam, J., & Weitz, J. (2013). Rektumkarzinom- Teil 1: Präoperative Diagnostik. *Allgemein- und Viszeralchirurgie, up2date 1*, 59-69.
- Herold, G. (2014). *Innere Medizin*. Köln.
- Horisberger, K., & Kienle, P. (2013). Rektumkarzinom- Teil 2: Operationstechnik. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, S. 163-181.

- Huang Ben, M. N. (2017). LODDS is superior to lymph node ratio for the prognosis of node-positive rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. (1), S. 87-92.
- Junginger T, G. U. (2014). The prognostic value of lymph node ratio and updated TNM classification in rectal cancer patients with adequate versus inadequate lymph node dissection. *Tech Coloproctol*, S. 805-811.
- Kim YS, K. J. (2009). Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*, S. 796-802.
- Krebs in Deutschland 2013/2014. (2017). *Zentrum für Krebsregisterdaten*. (R. K.-I. Deutschland, Hrsg.) Von https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html?jsessionid=3DF355EBEE3722E11F0A21F5097FEEFE.1_cid390 abgerufen
- La Torre M, M. F. (2012). The importance of lymph node retrieval and lymph node ratio following preoperative chemoradiation of rectal cancer. *Colorectal Disease*, S. 382-388.
- Lee Christina W., W. K. (2016). The Log Odds of Positive Lymph Nodes Stratifies and Predicts Survival of High-Risk Individuals Among Stage III Rectal Cancer Patients. *The Oncologist*(21), S. 425-432.
- Lee S.D., K. T. (2012). Lymph node ratio is an independent prognostic factor in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *European Journal of Surgical Oncology*, S. 478-483.
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2019). S3- Leitlinie Kolorektales Karzinom. (D. K. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Hrsg.) 1(1).
- Liersch, T., Becker, H., & Langer, C. (2007). Rektumkarzinom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*, 1(1), S. 41-72.
- Lykke J., J. P. (2016). The prognostic value of lymph node ratio in a national cohort of rectal cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology*(42), S. 504-512.
- Lynch, H., & de la Chapelle, A. (2003). Hereditary Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*(348), 919-932.

- Lynch, J., & Hoops, T. (2002). The genetic pathogenesis of colorectal cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 16(4), 775-810.
- Madbouly Khaled M, e. a. (2014). Metastatic lymph node ratio in stage III rectal carcinoma is a valuable prognostic factor even with less than 12 lymph nodes retrieved: a prospective study. *The American Journal of Surgery*, S. 824-831.
- Marchet A, M. S. (2007). The ratio between metastatic and examine lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Annals of Surgery*, S. 543-552.
- Morcos B, B. B. (2010). Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*, S. 345-349.
- Muto, T., Bussey, H., & Morson, B. (1975). The evolution of Cancer of the Colon and Rectum. *Cancer*, 36, 2251-2270.
- Nagtegaal I.D., v. d. (2002). Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *Journal of Clinical Oncology*(20), S. 1729-1734.
- Nelson H, P. N. (2001). Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute*, S. 583 - 596.
- Nielsen LB, W.-J. P. (2014). National an international guidelines for rectal cancer. *Colorectal Disease*, S. 853-865.
- Park IJ, C. G. (2009). Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *Journal of Surgical Oncology*, S. 240-243.
- Peeters K.C., M. C. (2007). The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Annals of Surgery*(246), S. 693-701.
- Rodriguez Santiago JM, M. E. (2005). Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, S. 59-66.
- Rosenberg R, F. J. (2008). Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Annals of Surgery*, S. 968-978.
- Rosenberg, R.; et al. (2008). Histopathological response after preoperative radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival. *Journal of Surgical Oncology*, 97, S. 8-13.

- Rullier A, L. C. (2008). Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *The American Journal of Surgical Pathology*(1), S. 45-50.
- Sauer, R.; et al. (2004). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 351(17), S. 1731-1740.
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2005, 2009). *Prometheus LernAtlas der Anatomie Innere Organe* (2 Ausg.). Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Sun Z, X. Y. (2010). Log odds of positive lymph nodes: a novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection. *Cancer*(11), S. 2571-2580.
- Taflampas P, C. M. (2009). The effect of preoperative chemoradiotherapy on lymph node harvest after total mesorectal excision for rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*2009(8), S. 1470-1474.
- Tannapfel, A., Neid, M., Aust, D., & Baretton, G. (2010). The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int*, 107(43), 760-766.
- Tepper JE, O. M. (2001). Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*(19), 157-163.
- UICC.org. (2017. Juni 2017). *TNM Classification of Malignant Tumours*. Abgerufen am Juni 2019 von <https://www.uicc.org/resources/tnm>
- Voordeckers M, V.-H. V. (2004). The lymph node ratio as prognostic factor in node-positive breast cancer. *Radiotherapy & Oncology*, S. 225 - 230.
- Wang J, H. J. (2008). The prognostic superiority of log odds of positive lymph nodes in stage III colon cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*(10), S. 1790-1796.
- Washington MK, B. J. (2009). Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*(10), S. 1539-1551.
- Wendy A. Woodward, V. V.-H. (2006). Prognostic value of Nodal Ratios in node-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology*, S. 2910-2916.
- Zeng Wei-Gen, Z. Z.-X. (2014). Lymph Node Ratio is an Independent Prognostic Factor in Node Positive Rectal Cancer Patients Treated with Preoperative

Chemoradiotherapy Followed by Curative Resektion. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, S. 5365-5369.

Zimmermann, F. B., & Papachristofilou, A. (2007). Epidemiologie, Pathologie und Diagnostik des Rektumkarzinoms. *coloproctology*, 29(4), S. 215-224.

Zimmermann, F., & Papachristofilou, A. (2007). Epidemiologie, Pathologie und Diagnostik des Rektumkarzinoms. *Coloproctology*, 29(4), S. 215-224.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Alois Fürst dafür danken, dass er die Rolle des Doktorvaters und 1. Gutachters übernommen hat.

Ein weiterer Dank gilt Frau Prof. Dr. med., Dipl theol. Monika Klinkhammer-Schalke für ihre engagierte wissenschaftliche Betreuung. Ihre Hilfestellung und Motivation waren im richtigen Moment eine wichtige Unterstützung.

In besonderem Maß möchte ich auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Michael Gerken danken, der durch zahlreiche wertvolle Anregungen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat und mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit durch anhaltende Hilfestellungen begleitet hat.

Von ganzem Herzen danke ich auch Tim, der mich durch seine unerschütterliche Zuversicht immer wieder motivieren konnte, mir gerade im Endspurt den Rücken freigehalten hat und durch seine ruhige Art mein wichtigster Pfeiler war und ist. Ohne ihn gäbe es diese Arbeit nicht.

Zuletzt danke ich meinen Eltern Dr. med. Andreas Zöbe und Frau Asnata Inzelmann-Zöbe, die mir stets zur Seite standen und mir durch ihre großzügige Unterstützung das Medizinstudium ermöglicht haben. Ganz besonderer Dank dafür, dass Sie immer das Beste für mich wollen und dafür alles in ihrer Macht Stehende tun.